

# Analiza Kliniczna

## Kadcyla<sup>®</sup> (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 stycznia 2020 r.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| Wykaz skrótów.....  | 6  |
| Streszczenie .....  | 8  |
| ANALIZA KLINICZNA .....   | 14 |
| 1 Cel opracowania.....  | 15 |
| 2 Metodyka .....  | 15 |
| 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....  | 15 |
| 2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....  | 16 |
| 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....                          | 17 |
| 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....                | 18 |
| 2.1.4 Źródła danych wtórnych.....   | 19 |
| 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....                                     | 20 |
| 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....                           | 20 |
| 2.2 Ocena bezpieczeństwa .....  | 20 |
| 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....  | 21 |
| 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....   | 21 |
| 2.5 Analiza statystyczna.....   | 21 |
| 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....   | 23 |
| 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....  | 23 |
| 5 Koniugat trastuzumab emtanzyna vs trastuzumab – badania z randomizacją.....             | 25 |
| 5.1 Opis metodyki włączonych badań .....  | 25 |
| 5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....  | 30 |
| 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....                    | 30 |
| 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....             | 32 |
| 5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej.....  | 34 |
| 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 39 |
| 5.4 Skuteczność kliniczna.....  | 42 |
| 5.4.1 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).....                                   | 43 |
| 5.4.1.1 Analiza w populacji ITT .....   | 43 |
| 5.4.1.2 Analiza w podgrupach.....   | 45 |
| 5.4.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) według poszerzonej definicji.....      | 54 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 5.4.3   | Przeżycie wolne od choroby (DFS) .....  | 55  |
| 5.4.4   | Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS) .....  | 55  |
| 5.4.5   | Przeżycie całkowite (OS) .....  | 56  |
| 5.4.6   | Ocena jakości życia .....   | 57  |
| 5.5     | Bezpieczeństwo .....  | 58  |
| 5.5.1   | Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem .....  | 58  |
| 5.5.2   | Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs .....  | 59  |
| 5.5.3   | AEs prowadzące do zgonu .....   | 59  |
| 5.5.4   | AEs prowadzące do zakończenia leczenia .....  | 60  |
| 5.5.5   | Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia .....   | 60  |
| 5.5.6   | Poszczególne AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....   | 64  |
| 5.5.7   | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem schematu chemioterapii stosowanego w leczeniu neoadiuwantowym ..... | 67  |
| 5.5.7.1 | Ogólna ocena bezpieczeństwa .....   | 67  |
| 5.5.7.2 | Wybrane AEs bez względu na stopień nasilenia .....  | 69  |
| 5.5.7.3 | AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....  | 70  |
| 5.5.7.4 | Kardiologiczne AEs .....  | 72  |
| 6       | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....  | 74  |
| 7       | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....   | 81  |
| 8       | Badania w toku .....  | 84  |
| 9       | Wyniki .....  | 86  |
| 10      | Dyskusja .....  | 90  |
| 11      | Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....  | 94  |
| 12      | Wnioski końcowe .....   | 96  |
| 13      | Załączniki .....  | 98  |
| 13.1    | Opis skal wykorzystanych w raporcie .....   | 98  |
| 13.1.1  | Narzędzie Cochrane Risk of Bias .....   | 98  |
| 13.1.2  | Skala Jadad .....   | 99  |
| 13.1.3  | Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....  | 99  |
| 13.1.4  | Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 .....   | 100 |
| 13.2    | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....  | 101 |

---

|      |   |     |
|------|---|-----|
| 13.3 | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń    | 102 |
| 13.4 | Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....  | 103 |
| 13.5 | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń..... | 103 |
| 13.6 | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....  | 105 |
| 13.7 | Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....                                 | 106 |
|      | Wkład autorów w opracowanie raportu.....  | 110 |
|      | Spis Tabel.....   | 111 |
|      | Spis Wykresów.....  | 114 |
|      | Piśmiennictwo .....   | 115 |

## Wykaz skrótów

|        |   |
|--------|---|
| ADA    | Przeciwciała skierowane przeciwko stosowanemu leкови (ang. <i>Anti-drug antibodies</i> )                                  |
| AEs    | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )   |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| APD    | Analiza problemu decyzyjnego  |
| AUC    | Pole pod krzywą (ang. <i>Area under the curve</i> )   |
| bd.    | Brak danych   |
| ChPL   | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| CI     | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )  |
| DFS    | Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease free survival</i> )   |
| DRFS   | Przeżycie bez wznowy odległej (ang. <i>Distant recurrence-free survival</i> )   |
| EBM    | Medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i> )   |
| ECHO   | Badanie echokardiograficzne serca   |
| ECOG   | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>   |
| 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> )  |
| GGN    | Górna Granica Normy   |
| HR     | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )   |
| HTA    | <i>Health technology assessment</i>   |
| IDFS   | Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. <i>Invasive-disease-free survival</i> )                                       |
| IHC    | Badanie immunohistochemiczne  |
| ILD    | Śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. <i>Interstitial lung disease</i> )   |
| ISH    | Test hybrydyzacji <i>in-situ</i>  |
| ITT    | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )   |
| LVEF   | Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> )                                  |
| LVSD   | Upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory serca (ang. <i>Left ventricular systolic dysfunction</i> )                   |
| MBC    | Przerzutowy rak piersi (ang. <i>Metastatic breast cancer</i> )  |
| MD     | Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )  |
| MedDRA | System klasyfikacji zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )                     |
| mITT   | Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )                        |
| MUGA   | Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. <i>Multi-gated acquisition scan</i> )                                      |
| MZ     | Ministerstwo zdrowia  |
| NNH    | Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> ) |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

|        |  |
|--------|--|
| NNT    | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )  |
| NYHA   | Skala oceny niewydolności serca Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i> )   |
| OR     | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )   |
| OS     | Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )  |
| OUN    | Ośrodkowy układ nerwowy  |
| p.p.   | Punkt procentowy   |
| PICOS  | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punktów końcowych, rodzaju badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</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> )   |
| SAEs   | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )  |
| SOC    | Klasy układowo-narządowe według klasyfikacji meddra (ang. <i>System organ class</i> )  |
| T-DM1  | Koniugat trastuzumab emtanzyna   |
| TNM    | Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie guza (T, ang. <i>Tumor</i> ), stanu zajęcia węzłów chłonnych (N, ang. <i>Node</i> ) oraz obecności przerzutów odległych (M, ang. <i>Metastasis</i> ) |
| TRA    | Trastuzumab  |
| URPL   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych   |
| WHO    | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )  |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) w pooperacyjnym (adiuwantowym) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

### 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 koniugatu trastu-

zumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - wczesny, inwazyjny rak piersi HER2-dodatni,
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** leczenie pooperacyjne (adiuwant) koniugatem trastuzumab emtanzyna, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** leczenie pooperacyjne (adiuwant) trastuzumabem, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja STEEP), przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS), przeżycie całkowite (OS), jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



grupy kontrolnej (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, przeglądy systematyczne, oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna stosowane w leczeniu adiuwantowym, w docelowej populacji chorych.

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

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania wtórnego, które spełniałoby kryteria włączenia.

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, porównujące trastuzumab emtanzyny versus trastuzumab w leczeniu adiuwantowym – *KATHERINE* (*von Minckwitz 2019*). Uwzględniono także doniesienia konferencyjne: *Schneeweiss 2019* (wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentki [PROs]), *Untch 2019* (wyniki poszerzonej analizy zdarzeń niepożąda-

nych) oraz *Mano 2019* (analiza w dodatkowych podgrupach, nieujętych w głównej publikacji, oraz dodatkowe wyniki analiz w podgrupach). Do badania *KATHERINE* włączano pacjentki (743 vs 743 osób, T-DM1 vs TRA) z potwierdzonym histologicznie, nieprzerzutowym, inwazyjnym pierwotnym rakiem piersi z ekspresją receptora HER2, z obecnością choroby resztkowej (w materiale patologicznym pochodzącym z piersi lub pachowych węzłów chłonnych) po terapii neoadiuwantowej obejmującej trastuzumab i taksoid oraz po radykalnym zabiegu chirurgicznym. Dozwolono także stosowanie w ramach terapii neoadiuwantowej antracyklin oraz leków alkilujących (według lokalnych standardów danego ośrodka) oraz dodatkowych leków anty-HER2. Status sprawności chorych powinien wynosić 0 lub 1 według ECOG.

W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive-disease-free survival*), które definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: nawrót inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, nawrót miejscowy lub regionalny inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, wystąpienie inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie, nawrót odległy lub zgon z dowolnej przyczyny. Jako dodatkowe punkty końcowe wyróżniono: IDFS zdefiniowany jak powyżej, poszerzony o uwzględnienie jako zdarzenia drugiego pierwotnego nowotworu niebędącego rakiem piersi; przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) do definicji którego włączano także nieinwazyjnego raka piersi; przeżycie całkowite (OS); przeżycie bez wznowy odległej (DRFS, ang. *distant recurrence-free survival*); jakość życia oraz bezpieczeństwo.

## Skuteczność kliniczna

### Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

W okresie obserwacji o medianie 41,4 miesiąca w grupie koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) oraz 40,9 miesiąca w grupie trastuzumabu odnotowano odpowiednio 91 (12,2%) oraz 165 (22,2%) zdarzeń, a ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej istotnie niższe w danym punkcie czasowym w grupie T-DM1: HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64),  $p < 0,001$ . Trzyletnie IDFS wyniosło 88,3% w grupie T-DM1 oraz 77,0% w grupie TRA. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami choroby inwazyjnej były odległe nawroty choroby (10,5% vs 15,9%) oraz nawroty miejscowe lub regionalne (1,1% vs 4,6%). Pierwsze zdarzenie w postaci nawrotu choroby inwazyjnej w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono u 45 (6,1%) chorych w grupie T-DM1 oraz 40 (5,4%) chorych w grupie TRA.

We wszystkich podgrupach odnotowano spójnie zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie w grupie T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie TRA. W niektórych podgrupach ze względu na zmniejszenie mocy statystycznej oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej, ale były zbliżone liczbowo do oceny w populacji ITT.

### Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja)

W grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna odnotowano 95 (12,8%) zdarzeń spełniających kryteria poszerzonej definicji IDFS oraz 167 (22,5%) w grupie przyjmującej trastuzumab; ich ryzyko było znamienne niższe w danym punkcie czasowym w grupie T-DM1: HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,66). Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej było większe u chorych w grupie przyjmującej koniugat

trastuzumab emtanzyna w porównaniu do grupy chorych przyjmujących trastuzumab: 87,7% (85,2%; 90,2%) vs 76,9% (73,7%; 80,1%).

### Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Ryzyko wystąpienia zdarzenia DFS w danym punkcie czasowym było istotnie niższe u pacjentek w grupie T-DM1 niż u pacjentek w grupie TRA – 98 (13,2%) vs 167 (22,5%): HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68). Trzyletnie przeżycie wolne od choroby u chorych w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna wyniosło 87,4% (95% CI: 84,9; 89,9), a w grupie chorych przyjmujących trastuzumab 76,9% (95% CI: 73,6%; 80,1%).

### Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)

Ryzyko wznowy odległej w danym punkcie czasowym było istotnie niższe w grupie chorych przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna w porównaniu do przyjmujących trastuzumab – 78 (10,5%) vs 121 (16,3%), HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,79). Trzyletnie przeżycie bez wznowy odległej wyniosło 89,7% (95% CI: 87,4%; 92,0%) oraz 83,0% (95% CI: 80,1%; 85,9%), odpowiednio w grupach T-DM1 i TRA.

### Przeżycie całkowite (OS)

W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* odnotowano łącznie 98 zgonów – 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRA. Wyniki choć liczbowo wskazywały na korzyść koniugatu trastuzumab emtanzyna nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,05),  $p = 0,0848$ .

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego *Untch 2019* przedstawiającej ocenę przeżycia wśród chorych, u których pierwszym zdarzeniem nawrotu choroby inwazyjnej był nawrót do OUN, również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizo-

wanymi grupami – HR = 1,07 (95% CI: 0,60; 1,91).

### Jakość życia

Badacze podali, że nie odnotowali zmiany istotnej klinicznie (czyli zmiany wyniku punktowego kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykrzystanych skal. Dla oceny pełnienia ról społecznych, spadku apetytu, zaparć, nudności/wymiotów, zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych leczenia systemowego odnotowano częstsze klinicznie istotne pogorszenie podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Z wyjątkiem domeny oceniającej zmęczenie, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było istotnie większe w grupie T-DM1 w porównaniu do TRA, o od 20% do 36%. Z kolei w przypadku oceny funkcjonowania, zaznaczono, że zmianę istotną klinicznie obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach terapii. Podkreślono, że ogólny stan zdrowia i funkcjonowania pacjentek utrzymywał się na podobnym poziomie w obu analizowanych grupach przez cały okres leczenia.

### Bezpieczeństwo

W badaniu *KATHERINE* częstość zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa podczas terapii T-DM1 w odniesieniu do leczenia TRA, RR = 1,06 (95% CI: 1,04; 1,08),  $p < 0,0001$ . Podobnie znamienne różnice na niekorzyść koniugatu trastuzumab emtanzyna odnotowano w przypadku ciężkich AEs i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, odpowiednio RR = 1,58 (95% CI: 1,16; 2,15),  $p = 0,0041$  i RR = 8,63 (95% CI: 5,11; 14,57),  $p < 0,0001$ . Nie stwierdzono istotnych różnic między

działanymi analizowanymi terapiami w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Znaczna część odnotowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych występowała istotnie częściej podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w porównaniu do trastuzumabu. Były to zmęczenie (RR = 1,47 [95% CI: 1,29; 1,66]), nudności (RR = 3,19 [95% CI: 2,59; 3,92]), zmniejszona liczba płytek krwi (RR = 12,08 [95% CI: 7,45; 19,58]), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (RR = 5,11 [95% CI: 3,70; 7,05]), bóle głowy (RR = 1,67 [95% CI: 1,37; 2,04]), bóle stawów (RR = 1,26 [95% CI: 1,05; 1,52]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (RR = 4,06 [95% CI: 2,93; 5,62]), krwawienie z nosa (RR = 6,19 [95% CI: 4,11; 9,32]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 2,69 [95% CI: 1,98; 3,65]), zaparcia (RR = 2,08 [95% CI: 1,55; 2,78]), bóle mięśni (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,81]), wymioty (RR = 2,84 [95% CI: 1,98; 4,07]), suchość w ustach (RR = 10,81 [95% CI: 5,51; 21,22]), zapalenie jamy ustnej (RR = 2,88 [95% CI: 1,89; 4,41]), gorączka (RR = 2,58 [95% CI: 1,71; 3,91]) oraz zapalenie płuc (RR = 3,08 [95% CI: 1,24; 7,67]). Tylko w przypadku uderzeń gorąca stwierdzono ich ryzyko wystąpienia jest znacznie mniejsze podczas terapii T-DM1 w porównaniu do trastuzumabu, RR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80).

Zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 1% chorych w którejkolwiek z grup, stwierdzono u większego odsetka chorych leczonych w grupie TDM-1 w porównaniu do grupy TRA, odpowiednio 25,7% vs 15,4%. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było istotnie statystycznie wyższe w przypadku chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna: RR = 1,67 (95% CI: 1,35; 2,06),  $p < 0,0001$ . W przypadku po-

szczególnych AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich występowania podczas terapii T-DM1 stwierdzono w przypadku: zmniejszonej liczby płytek krwi – RR = 20,43 (95% CI: 4,96; 84,09),  $p < 0,0001$ , obwodowej neuropatii czuciowej – RR = 20,43 (95% CI: 1,20; 348,05),  $p = 0,0370$  oraz hipokaliemii – RR = 8,76 (95% CI: 1,11; 68,94),  $p = 0,0393$ .

## Wnioski

Pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową, które zostały poddane przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu, ale w ocenie patomorfologicznej po zabiegu radykalnym stwierdza się u nich obecność inwazyjnego raka w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, są obciążone znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu. W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy. Koniugat trastuzumab emtanzyna jest obecnie jedyną terapią adiuwantową rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z inwazyjną chorobą resztkową. Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab – czyli kontynuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego skuteczność może okazać się w tym przypadku niewystarczająca. Nie ma zatem obecnie jakiej-

kolwiek możliwości intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w wymagających tego sytuacjach klinicznych, niezależnie od oceny ryzyka wznowy dokonanego w momencie rozpoznania i modyfikowanego wynikami oceny patologicznej po leczeniu operacyjnym.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano badanie z randomizacją *KATHERINE*, porównujące koniugat trastuzumab emtanzyna z trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej, wśród pacjentek ze wczesnym rakiem piersi HER2+, u których stwierdzono inwazyjną chorobę resztkową w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej zawierającej taksoid (z lub bez chemioterapii opartej na antracyklinach) oraz trastuzumab. Badanie to było próbą bez zaślepienia, jednakże zostało zaprojektowane poprawnie pod względem statystycznym oraz obejmowało dużą populację – łącznie 1486 pacjentek. Na jego podstawie można wnioskować, że trastuzumab emtanzyny zmniejsza o połowę ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej w porównaniu do standardowego leczenia trastuzumabem, zachowując przy tym akceptowalny profil bezpieczeństwa, zgodny z obserwowanym dla tego leku w badaniach prowadzonych w innych populacjach. Wyniki były spójne w poszczególnych podgrupach pacjentek, także bez względu na status receptorów hormonalnych. Wykazano również przewagę koniugatu trastuzumab emtanzyna nad trastuzumabem w ramach oceny dodatkowych punktów końcowych, uwzględniających przeżycie wolne od choroby lub przerzutów odległych, co potwierdza wiarygodność wyników.

Objęcie produktu leczniczego Kadcyła refundacją w leczeniu adiuwantowym, we wskazaniu ściśle określonym kryteriami kwalifikacji do

wnioskowanego programu lekowego, stanowi zatem adekwatną i oczekiwaną odpowiedź na istotną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) w pooperacyjnym (adiuwantowym) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

## 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 (D.S., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

### 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 02.01.2020 r.):

- AACR (*American Association for Cancer Research*): 2015-2019 r.;
- ASCO *Annual Meeting*: 2015-2019 r.;
- ECCO *European Breast Cancer Conference*: 2016 r. oraz 2018 r.;
- ECCO *European Cancer Congress*: 2015 r., 2017 r. oraz 2019 r.;
- ESMO *Congress*: 2015-2019 r.;
- ESMO *Immuno-Oncology*: 2016-2019 r.;
- ESMO *Targeted Anticancer Therapy*: 2018-2019 r.;
- ESMO *Asia Congress*: 2016-2019 r.;
- IMPAKT: 2015-2017 r.;
- MAP (*Molecular Analysis for Personalized Therapy*): 2017-2019 r.;
- SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*): 2015-2019 r.;
- 3<sup>rd</sup> *Immunotherapy of Cancer Conference*: 2016 r.;
- 4<sup>th</sup> *Immunotherapy of Cancer Conference*: 2017 r.;
- 30<sup>th</sup> *EORTC-NCI-AACR Symposium* – 2018 r.



## 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

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

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

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

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

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

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | ('trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine') AND [embase]/lim |
| 2  | ('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim             |
| 3  | early AND [embase]/lim  |
| 4  | 'non metastatic' AND [embase]/lim   |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Nr | Kwerendy                  |
|----|---------------------------|
| 5  | adjuvant AND [embase]/lim |
| 6  | #3 OR #4 OR #5            |
| 7  | #1 AND #2 AND #6          |

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 2 stycznia 2020 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakresu komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kadcyła 2020*). 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<br>(P. z ang. <i>Population</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny, inwazyjny rak piersi HER2-dodatni</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzutowy rak piersi lub nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany (nie jest możliwe leczenie radykalne po zastosowaniu wstępnego leczenia)</li> <li>pacjentki nieleczone neoadiuwantowo</li> <li>pacjentki leczone neoadiuwantowo bez udziału terapii anty-HER2 i taksoidu</li> </ul> |
| Interwencja                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pooperacyjne (adiuwant)</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>skojarzone leczenie adiuwantowe</li> </ul>   |

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Parametr  | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---|---|--|
| (I. z ang. <i>Intervention</i> )  | koniugatem trastuzumab emtanzyna, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego   | koniugatem trastuzumab emtanzyna z innym lekiem celowanym lub chemioterapią (dopuszczano skojarzenie z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania) <ul style="list-style-type: none"> <li>trastuzumab emtanzyna stosowany w neoadiuwancie</li> </ul>  |
| <b>Komparatory</b><br>(C. z ang. <i>Comparison</i> )                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pooperacyjne (adiuwant) trastuzumabem, prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia adiuwantowa trastuzumabem w skojarzeniu z pertuzumabem</li> <li>terapia adiuwantowa z udziałem innego leku anty-HER2</li> </ul>   |
| <b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b><br>(O. z ang. <i>Outcomes</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)</li> <li>Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja STEEP)</li> <li>Przeżycie wolne od choroby (DFS)</li> <li>Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>  | ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie   |
| <b>Rodzaj włączonych badań</b><br>(S. z ang. <i>Study design</i> )              | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>badania pierwotne:</b> 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</li> <li><b>badania wtórne:</b> przeglądy systematyczne, oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna stosowane w leczeniu adiuwantowym, w docelowej populacji chorych</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej</li> <li>opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądy systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna</li> </ul> |

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:

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- Cochrane Library;
- 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna, 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), a także rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały koniugat trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (D.S., M.R.), 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 metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych

przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

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

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano łącznie 380 opracowań wtórnych, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. W wyniku tej analizy wybrano 11 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnych tekstów. Żadna z analizowanych prac nie spełniała przyjętych kryteriów selekcji. Szczegółowe informacje o przyczynach wykluczenia publikacji ocenianych w pełnym tekście przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

### 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 2 stycznia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 783 trafień: 116 w Pubmed, 589 w Embase i 78 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 143 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 640 pozycji, spośród których 636 wykluczono na tym etapie – 17 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 159 było doniesieniami konferencyjnymi, a 380 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 56 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 8 oceniało niewłaściwą interwencję, a 16 nieprawidłową populację.

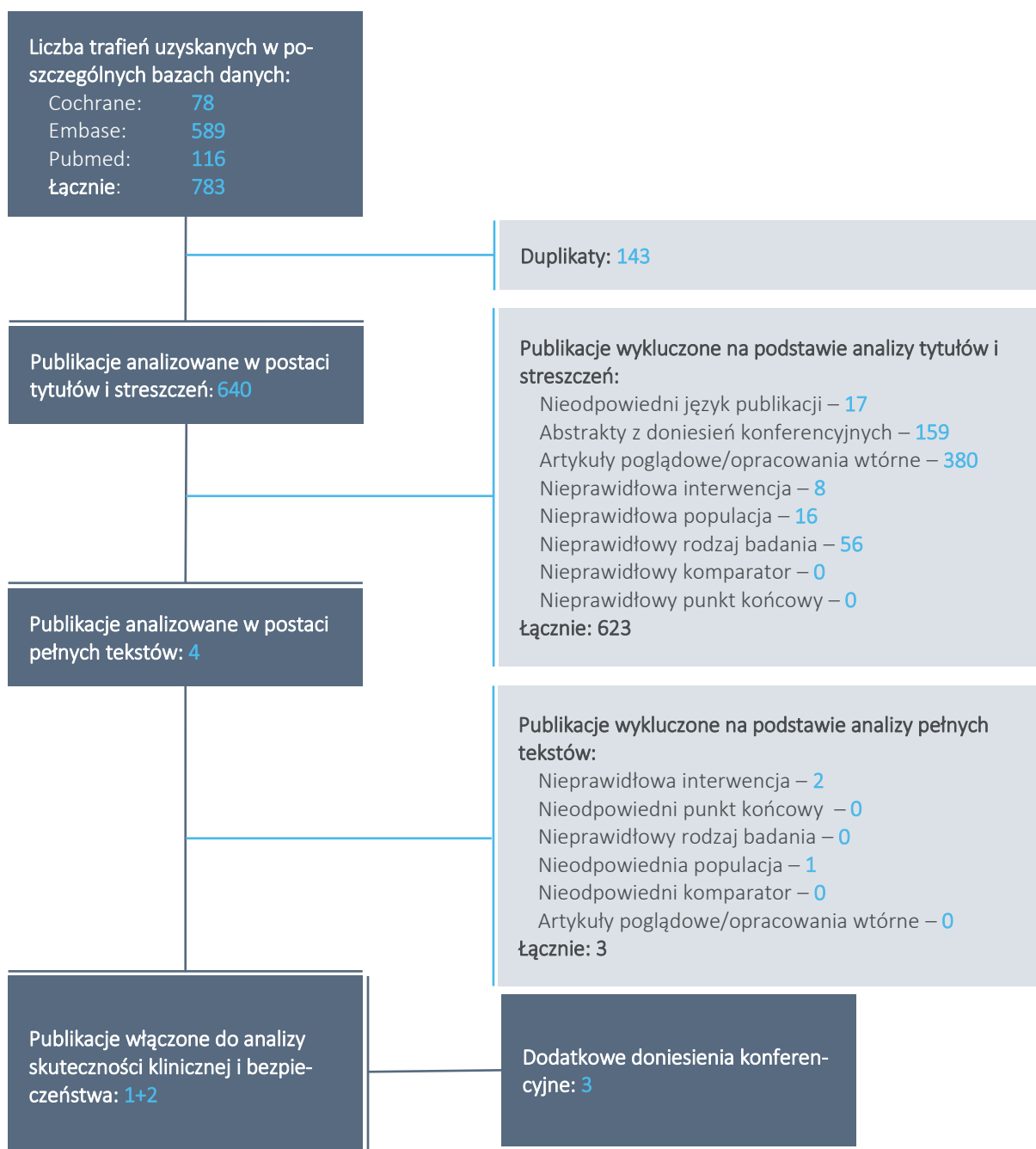
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 4 publikacje, spośród których 3 nie spełniły kryteriów selekcji. Wśród wykluczonych publikacji, 2 przedstawiały badania o nieprawidłowej interwencji, natomiast 1 – badanie oceniające nieodpowiednią populację. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

Do analizy włączono jedną publikację, opisującą jedno badanie kliniczne: próbę RCT *KATHERINE*, opisaną w publikacji *von Minckwitz 2019*.

Dodatkowo, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania doniesień konferencyjnych zidentyfikowano trzy abstrakty opisujące dodatkowe wyniki badania *KATHERINE*: *Schneeweiss 2019*, *Untch 2019* i *Mano 2019*.

Wyniki przeprowadzonego wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 2 stycznia 2020 roku.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



## 5 Koniugat trastuzumab emtanzyna vs trastuzumab – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – próbę *KATHERINE*, opisaną w publikacji *von Minckwitz 2019*. Zidentyfikowano również trzy abstrakty konferencyjne przedstawiające dodatkowe wyniki: *Schneeweiss 2019* (wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów [PROs]), *Untch 2019* (wyniki poszerzonej analizy zdarzeń niepożądanych i dodatkowej analizy przerzutów do OUN) oraz *Mano 2019* (analiza w dodatkowych podgrupach, nieujętych w pierwotnej publikacji oraz poszerzone wyniki analizy w wybranych podgrupach).

Badanie *KATHERINE* było wieloośrodkową próbą kliniczną (273 ośrodki w 28 krajach) prowadzoną bez zaślepienia, która miała na celu ocenę koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) stosowanego jako terapia adiuwantowa, w porównaniu do standardowej terapii adiuwantowej trastuzumabem (TRA), u pacjentek z rozpoznaniem wczesnego inwazyjnego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej zawierającej taksoid (z lub bez antracyklin) i trastuzumab. Podsumowanie metodyki analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *KATHERINE*; (publikacja *von Minckwitz 2019*).

| Hipoteza badawcza  | Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad | Okres obserwacji   | Ocena mocy statystycznej | Liczebność grup   | Typ analiz   | Liczba ośrodków                    | Sponsor                        |
|--------------------|-------------------------------------|--|--------------------------|---|--|------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Superiority</i> | IIA, 3 (R2, B0, W1)                 | mediana:<br>(T-DM1 vs TRA)<br>41,4 miesiąca (IQR: 0,1; 62,7) vs 40,9 miesiąca (IQR: 0,1; 62,6) | Tak                      | T-DM1 vs TRA (populacja ITT):<br>743 vs 743<br>T-DM1 vs TRA (populacja bezpieczeństwa):<br>740 vs 720 | analiza skuteczności:<br>populacja ITT<br>analiza bezpieczeństwa:<br>populacja <i>safety</i> * | Wieloośrodkowe<br>273 w 28 krajach | F. Hoffmann–La Roche/Genentech |

\*chore, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leku.

Badanie *KATHERINE* zakładało ocenę wyższości koniugatu trastuzumab emtanzyna nad trastuzumabem i zostało przeprowadzone bez zaślepienia, w związku z czym w ocenie jakości otrzymało 3 punkty

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

w skali Jadad. Pacjentki rekrutowano do badania z 273 ośrodków, znajdujących się w 28 krajach z całego świata. W badaniu założono ocenę skuteczności klinicznej po wystąpieniu odpowiedniej liczby zdarzeń. Pierwszorzędownym punktem końcowym było 3-letnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS). W grupie T-DM1 mediana okresu obserwacji wynosiła 41,4 miesiąca, natomiast w grupie TRA - 40,9 miesiąca. Ocenę bezpieczeństwa u każdej pacjentki zaplanowano na okres 5 lat, a nawrotów choroby – 10 lat (ostateczne wyniki badania zostały opublikowane, ale monitorowanie jest kontynuowane). W badaniu dokonano analizy skuteczności w populacji ITT (chore poddane randomizacji) oraz bezpieczeństwa w populacji chorych które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia (populacja bezpieczeństwa).

W badaniu zaplanowano śródkresową (ang. *interim*) ocenę IDFS po uzyskaniu 67% planowanej liczby zdarzeń, ustalając wartość  $p = 0,0124$  lub hazard względny poniżej wartości 0,732 jako graniczne wartości warunkujące zakończenie oceny skuteczności (ang. *efficacy stopping boundary*). Przyjęte protokołem kryteria dokonania ostatecznej oceny skuteczności zostały spełnione w związku z czym śródkresowa analiza IDFS była zarazem analizą końcową pierwszorzędownego punktu końcowego badania. W badaniu oceniono również inne istotne klinicznie, drugorzędowe punkty końcowe: IDFS oceniane według poszerzonej definicji (uwzględniającej pojawienie się innego nowotworu niż rak piersi jako zdarzenia IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS, uwzględniające w definicji również zdarzenia nieinwazyjne), przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez wznowy odległej (DRFS) oraz bezpieczeństwo. Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi wyników skuteczności klinicznej. Wstępną ocenę przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano w momencie spełnienia kryteriów ostatecznej oceny IDFS – została więc wykonana, przy czym dla śródkresowej oceny przeżycia całkowitego wyznaczono również parametry warunkujące dokonanie oceny ostatecznej ( $p < 0,000032$  lub  $HR < 0,43$ ) i nie zostały one spełnione. Kolejne analizy *interim* przeżycia całkowitego zaplanowano w następujących punktach czasowych: po uzyskaniu 384 zdarzeń IDFS oraz po wystąpieniu 279 zgonów. Ostateczną analizę OS zaplanowano po uzyskaniu 367 zgonów. W ocenie bezpieczeństwa predefiniowano kardiologiczne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia związane z upośledzeniem czynności wątroby – zdarzenia te oceniała niezależna komisja. Definicję tych zdarzeń podano w rozdziale przedstawiającym wyniki oceny bezpieczeństwa.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentek w badaniu *KATHERINE*.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 6. Przepływ pacjentek w badaniu *KATHERINE*; T-DM1 vs TRA; (publikacja *von Minckwitz 2019*).

| Status   | T-DM1, n (%) | TRA, n (%)   |
|--|--------------|--------------|
| Poddane skryningowi  | 1925         |              |
| Wykluczone na etapie skryningu   | 439 (22,8%)  |              |
| Poddane randomizacji   | 1486 (77,2%) |              |
| Populacja ITT <sup>^</sup>   | 743 (100%)   | 743 (100%)   |
| Populacja oceny bezpieczeństwa (chore otrzymujące ≥ 1 dawkę przepisane go leczenia) <sup>^</sup> | 740 (99,6%*) | 720 (96,9%*) |
| Pacjentki, które zakończyły leczenie z powodu AEs  | 133 (17,9%*) | 15 (2,0%*)   |
| Pacjentki pozostające w badaniu  | 635 (85,5%*) | 597 (80,3%*) |
| Pacjentki które zakończyły badanie przedwcześnie:  | 108 (14,5%*) | 146 (19,7%*) |
| • Zgon   | 42 (5,6%*)   | 56 (7,5%*)   |
| • Na żądanie pacjentki   | 50 (6,7%*)   | 72 (9,7%*)   |
| • Utrata z obserwacji  | 8 (1,1%*)    | 12 (1,6%*)   |
| • Decyzja lekarza  | 3 (0,4%*)    | 1 (0,1%*)    |
| • Inne   | 5 (0,7%*)    | 5 (0,7%*)    |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> jedna pacjentka została poddana randomizacji dwukrotnie – najpierw do grupy trastuzumabu (ale nie otrzymała leczenia), następnie do T-DM1 i otrzymała leczenie – dlatego uwzględniono ją w populacji ITT trastuzumabu oraz w populacji oceny bezpieczeństwa T-DM1. Kolejna pacjentka została przydzielona do grupy trastuzumabu i otrzymała 13 cykli leczenia TRA oraz omyłkowo jeden cykl T-DM – została ona uwzględniona również w ocenie bezpieczeństwa T-DM1. Inna pacjentka, przydzielona do grupy T-DM1, otrzymała omyłkowo 9 cykli trastuzumabu i uwzględniono ją w ocenie bezpieczeństwa tego ramienia.

Skryningowi w ramach rekrutacji do badania *KATHERINE* poddano łącznie 1925 pacjentek, wśród których wykluczono 439 (22,8%), z powodu niespełnienia kryteriów włączenia – najczęściej, wykluczano pacjentki o nieustalonym statusie HER2, pacjentki z niewystarczającą czynnością narządów wewnętrznych oraz chore, które nie wyrażały zgody na dalszy udział w badaniu. Ostatecznie, randomizacji poddano 1486 pacjentek: 743 w grupie T-DM1 oraz 743 w grupie TRA – pacjentki te stanowiły populację ITT badania. Wśród tych chorych, 740 (99,6%) chorych z grupy T-DM1 otrzymało przepisane leczenie (w tym jedna chora poddana randomizacji dwukrotnie: przypisana pierwotnie do grupy TRA, ostatecznie do grupy T-DM1 i otrzymująca to leczenie), natomiast w grupie TRA przepisane leczenie otrzymało 720 (96,9%) chorych.

W trakcie badania, przerwanie leczenia T-DM1 z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 133 (17,9%) pacjentek, natomiast przerwanie leczenia trastuzumabem z powodu AEs odnotowano jedynie

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

u 15 (2,0%) pacjentek. Przedwcześnie badanie zakończyło 108 (14,5%) pacjentek w grupie T-DM1 i 146 (19,7 %) pacjentek w grupie TRA. Najczęstszą przyczyną zakończenia badania była decyzja pacjentki – dotyczyło to 6,7% chorych z grupy T-DM1 oraz 9,7% z grupy TRA. Drugą z kolei przyczyną zakończenia udziału w badaniu był zgon – 5,6% chorych z grupy T-DM1 oraz 7,5% z grupy TRA. Utrata chorych z obserwacji nie była częsta i dotyczyła 8 (1,1%) chorych z grupy T-DM1 oraz 12 (1,6%) pacjentek z grupy TRA. Pozostałe przyczyny zakończenia udziału w badaniu dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentek (<1%) i obejmowały decyzję lekarza oraz inne, niewymienione szczegółowo przyczyny.

Poniższa tabela przedstawia ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, służącemu ocenie ryzyka wystąpienia błędów systematycznych wynikających z różnych aspektów metodyki badania.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *KATHERINE* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*; ITT; (publikacja *von Minckwitz 2019*).

| Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie                           |   |
|---|---|
| Procedura randomizacji<br>( <i>selection bias</i> )                         | <p>Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu: nieoperacyjny rak piersi (T4, N2 lub N3 oraz M0) vs operacyjny rak piersi (T1-T3, N0 lub N1, M0);</li> <li>Status receptorów hormonalnych (według lokalnej oceny): HR+ (ER+ i/lub PgR+) vs HR- (ER- i PgR-/status nieznan);</li> <li>Schemat leczenia neoadiuwantowego anty-HER2: trastuzumab vs trastuzumab + inny lek anty-HER2;</li> <li>Stan zajęcia węzłów chłonnych: zajęte vs wolne lub brak oceny.</li> </ul> |
| Utajenie randomizacji<br>( <i>selection bias</i> )                          | Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub interaktywnego systemu internetowego.  |
| Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego<br>( <i>performance bias</i> ) | Brak zaślepienia.   |
| OS  | Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia.  |
| IDFS, DRFS, DFS   | Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny nawrotu dokonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami diagnostyki onkologicznej, z udziałem badań obrazowych  |
| Zaślepienie oceny wyników<br>( <i>detection bias</i> )                      | <p>PROs (ocena jakości życia)</p> <p>Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę.</p>   |
| AEs   | <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.</p> <p>Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.</p>  |
| Niekompletność wyników  | Opisano przepływ pacjentów, analizy zostały przeprowadzone w populacji ITT, co  |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

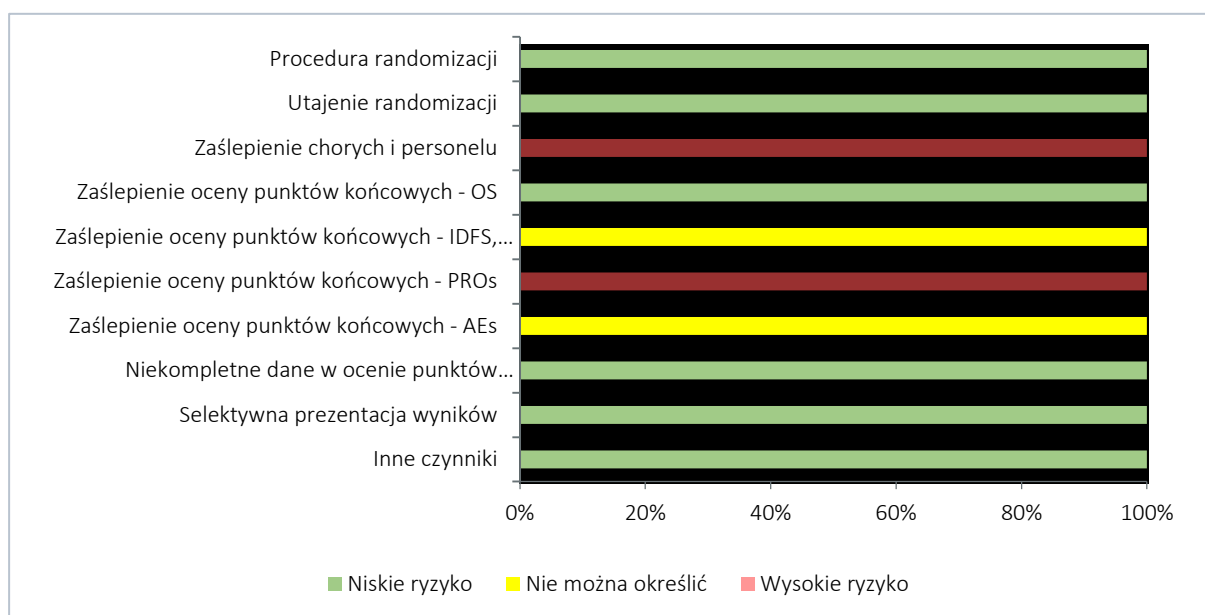
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie         |  |
|---|--|
| <i>(attrition bias)</i>                                   | zmniejszyło ryzyko niekompletności wyników. Odsetek chorych utraconych z obserwacji był bardzo niski (ok. 1-1,6% w obu grupach). |
| Selektywna prezentacja wyników<br><i>(reporting bias)</i> | Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.    |
| Inne czynniki<br><i>(other bias)</i>                      | Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego.  |

Badanie *KATHERINE* opisano jako próbę kliniczną z randomizacją i uznano, że procedura randomizacji przeprowadzona w ramach badania była wystarczająco wiarygodna – wykonano randomizację blokową, z zastosowaniem czynników stratyfikacji: wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu, ekspresji receptorów hormonalnych, schematu leczenia neoadiuwantowego w odniesieniu do leków anty-HER2 oraz stanu zajęcia węzłów chłonnych. Utajenie randomizacji również było prawidłowe – procedurę przeprowadzono przy pomocy systemów zautomatyzowanych (interaktywny system głosowy, lub system internetowy). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z procedurą randomizacji oraz jej utajeniem oceniono zatem jako niskie. W badaniu nie zastosowano jednak zaślepienia pacjentów, ani nie wprowadzono zaślepienia oceny wyników. W związku z czym ryzyko błędu wynikające z pierwszego czynnika uznano za wysokie. Z kolei brak zaślepienia odnośnie do analizowanych punktów końcowych w zależności od ich rodzaju uznano za ryzyko wysokie (PROs), niejednoznaczne (ocena IDFS, DRFS, DFS i AEs) czy też niskie (analiza OS). W badaniu opisano przepływ pacjentek, w szczególności chore utracone z obserwacji – odsetek takich pacjentek był niewielki (< 2%) i zbliżony w obu grupach – uznano więc ryzyko wynikające z niekompletności wyników za niskie. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych ograniczeń mogących wpływać na pojawienie się błędów systematycznych w ocenie wyników badania.

Wyniki oceny jakości próby *KATHERINE* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *KATHERINE* (von Minckwitz 2019).



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji pacjentek zastosowane w badaniu *KATHERINE*.

Tabela 8. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KATHERINE* (publikacja von Minckwitz 2019)

| Kategoria                       | Kryteria włączenia/wykluczenia  |
|---------------------------------|---|
| Stopień zaawansowania nowotworu | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny nieprzerzutowy rak piersi potwierdzony wynikami badania histologicznego (stopień zaawansowania klinicznego T1-T4, N0-N3, M0, z wykluczeniem stopni T1aN0 oraz T1bN0) w momencie rozpoznania</li> <li>Rak HER2-dodatni<sup>+</sup> (potwierdzony centralnie przed włączeniem do badania)</li> <li>Obecność inwazyjnej choroby resztkowej po ukończeniu terapii neoadiuwantowej opartej na taksoidzie, z udziałem trastuzumabu (w materiale patologicznym pochodzącym z piersi lub pachowych węzłów chłonnych)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Widoczna makroskopowo choroba resztkowa (ang. <i>gross residual disease</i>) po mastektomii lub dodatnie marginesy chirurgiczne po zabiegu oszczędzającym</li> <li>Progresja choroby w trakcie terapii neoadiuwantowej</li> </ul> |
| Wcześniejsze leczenie           | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przynajmniej 6 cykli (16 tygodni) standardowego leczenia neoadiuwantowego z chemioterapią obejmującą przynajmniej 9 tygodni leczenia w schemacie opartym na taksoidzie oraz przynajmniej 9 tygodni leczenia trastuzumabem (krótsze okresy leczenia były dozwolone w przypadku schematów typu <i>dose-</i></li> </ul>   |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Kategoria                 | Kryteria włączenia/wykluczenia   |
|---------------------------|--|
|                           | <p><i>dense)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W ramach terapii neoadiuwantowej dozwolono stosowanie antracyklin oraz leków alkilujących oraz dodatkowych leków anti-HER2 (zgodnie z miejscowymi standardami)</li> <li>▪ Przeprowadzone leczenie chirurgiczne (mastektomia lub zabieg oszczędzający)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ łączna ekspozycja na antracykliny przekraczająca równoważność 240 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny</li> </ul>  |
| <b>Czynność narządów</b>  | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych</li> <li>▪ Wyrzutowa frakcja lewej komory serca <math>\geq 50\%</math> po leczeniu neoadiuwantowym oraz zmniejszenie LVEF o <math>\leq 15</math> p.p. w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego</li> <li>▪ Liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000</math> komórek/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy w zakresie wartości prawidłowych (w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta, stężenie bilirubiny bezpośrednio powinno mieścić się w zakresie normy)</li> <li>▪ Aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Upośledzenie czynności krążeniowo-oddechowej, w tym niewydolność serca stopnia II lub większego według klasyfikacji NYHA oraz zmniejszenie LVEF do wartości <math>&lt;40\%</math> podczas wcześniejszych terapii w wywiadzie</li> </ul> |
| <b>Pozostałe kryteria</b> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1</li> <li>▪ Randomizacja w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego</li> </ul>   |

<sup>^</sup> potwierdzony badaniem immunohistochemicznym (IHC; 3+) i/lub fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* – na podstawie badania patologicznego wykonanego w ośrodku, a potwierdzonego centralnie, zgodnie z wytycznymi *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*.

Do badania *KATHERINE* kwalifikowano pacjentki (oraz pacjentów – nie wykluczano mężczyzn) z nieprzerzutowym, inwazyjnym rakiem piersi HER2-dodatnim w stopniu zaawansowania według klasyfikacji TNM: T1-T4, N0-N3, M0, z wykluczeniem T1aN0 oraz T1bN0. Wymagano, by pacjentki kwalifikowane do badania miały obecną inwazyjną chorobę resztkową po prowadzonej wcześniej terapii neoadiuwantowej, w materiale patologicznym z piersi lub węzłów chłonnych. Każda z pacjentek musiała ukończyć przedoperacyjne leczenie systemowe obejmujące przynajmniej 6 cykli (16 tygodni) standardowej terapii w schemacie zawierającym taksoid (wymagano przynajmniej 9 tygodni leczenia opartego na taksoidzie) oraz trastuzumab (przynajmniej 9 tygodni). Ponadto pacjentki mogły otrzymać w ramach terapii neoadiuwantowej leczenie oparte na antracyklinach (ale łączna ekspozycja na antracykliny nie mogła przekroczyć dawki równoważnej 240 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny), dopuszczono również zastosowanie dodatkowych leków anti-HER2 (poza trastuzumabem). Progresja w trakcie terapii neoadiuwanto-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

wej wykluczała możliwość udziału w badaniu. Pacjentki kwalifikowane do badania musiały charakteryzować się odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych i ogólnym dobrym stopniem sprawności (0-1 punktów w ocenie ECOG). Wymagano także, by randomizacja nastąpiła w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentek uwzględnianych w badaniu *KATHERINE*.

Tabela 9. Charakterystyki wyjściowe pacjentek, populacja ITT, TRA vs T-DM1, badanie *KATHERINE* (publikacja von Minckwitz 2019)

| Charakterystyka wyjściowa  | T-DM1 (%), N = 743 | TRA (%), N = 743 |
|--|--------------------|------------------|
| <b>Wiek [lata], n (%)</b>  |                    |                  |
| Mediana (IQR)  | 49 (24; 79)        | 49 (23; 80)      |
| <40 lat  | 143 (19,2%)        | 153 (20,6%)      |
| 40-64 lata   | 542 (72,9%)        | 522 (70,3%)      |
| 65-74 lat  | 56 (7,5%)          | 61 (8,2%)        |
| ≥75 lat  | 2 (0,3%)           | 7 (0,9%)         |
| <b>Rasa, n (%)</b>   |                    |                  |
| Biała  | 551 (74,2%)        | 531 (71,5%)      |
| Azjatycka  | 65 (8,7%)          | 64 (8,6%)        |
| Czarna lub Afroamerykanie  | 21 (2,8%)          | 19 (2,6%)        |
| Amerykańscy Indianie lub rdzenna ludność Alaski  | 36 (4,8%)          | 50 (6,7%)        |
| Mieszana/nieznana  | 70 (9,4%)          | 79 (10,6%)       |
| <b>Region, n (%)</b>   |                    |                  |
| Ameryka Północna   | 170 (22,9%)        | 164 (22,1%)      |
| Zachodnia Europa   | 403 (54,2%)        | 403 (54,2%)      |
| Reszta świata  | 170 (22,9%)        | 176 (23,7%)      |
| <b>Stopień zaawansowania guza pierwotnego (w momencie zabiegu chirurgicznego), n (%)</b> |                    |                  |
| ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis   | 331 (44,5%)        | 306 (41,2%)      |
| ypT1 <sup>^</sup> /ypT1c   | 175 (23,6%)        | 184 (24,8%)      |
| ypT2   | 174 (23,4%)        | 185 (24,9%)      |
| ypT3   | 51 (6,9%)          | 57 (7,7%)        |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



| Charakterystyka wyjściowa  | T-DM1 (%), N = 743 | TRA (%), N = 743 |
|--|--------------------|------------------|
| ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c  | 7 (0,9%)           | 9 (1,2%)         |
| ypT4d  | 5 (0,7%)           | 1 (0,1%)         |
| ypTX   | 0 (0,0%)           | 1 (0,1%)         |
| <b>Status regionalnych węzłów chłonnych (w momencie zabiegu chirurgicznego), n (%)</b> |                    |                  |
| ypN0   | 344 (46,3%)        | 335 (45,1%)      |
| ypN1   | 220 (29,6%)        | 213 (28,7%)      |
| ypN2   | 86 (11,6%)         | 103 (13,9%)      |
| ypN3   | 37 (5,0%)          | 30 (4,0%)        |
| ypNX^^   | 56 (7,5%)          | 62 (8,3%)        |
| ypT1a, ypT1b lub ypT1mic, oraz ypN0 (w momencie zabiegu chirurgicznego)                | 170 (22,9%)        | 161 (21,7%)      |
| <b>Operacyjność raka w momencie diagnozy, n (%)</b>                                    |                    |                  |
| Operacyjny (T1-3 NO-1 M0)  | 185 (24,9%)        | 190 (25,6%)      |
| Nieoperacyjny (T4 lub N2-3 M0)   | 558 (75,1%)        | 553 (74,4%)      |
| <b>Status receptora hormonalnego, n (%)</b>  |                    |                  |
| Ujemny (ER- i PgR- lub nieznan)  | 209 (28,1%)        | 203 (27,3%)      |
| Dodatni (ER+ i/lub PgR+)   | 534 (71,9%)        | 540 (72,7%)      |
| <b>Wcześniejsze stosowanie antracyklin, n (%)</b>                                      |                    |                  |
| tak  | 579 (77,9%)        | 564 (75,9%)      |
| <b>Neoadiuwantowa terapia ukierunkowana na HER2, n (%)</b>                             |                    |                  |
| Trastuzumab  | 600 (80,8%)        | 596 (80,2%)      |
| Trastuzumab + pertuzumab   | 133 (17,9%)        | 139 (18,7%)      |
| Trastuzumab + inna terapia ukierunkowana na HER2^^^                                    | 10 (1,3%)          | 8 (1,1%)         |

^ 5 pacjentek miało stadium ypT1 bez dalszego sprecyzowania;

^^ jeśli ocenę stanu zajęcia węzłów chłonnych pachowych lub węzłów wartowniczych wykonano przed terapią neoadiuwantową i nie stwierdzono ich zajętości przez guz (lub stwierdzono jedynie mikroprzerzuty), nie wykonywano dalszej oceny i klasyfikację według tej zmiennej określano jako „nie wykonana”;

^^^ inne uwzględniane leki anty-HER2 to neratynib, dakomitynib, afatynib oraz lapatynib.

Charakterystyki wyjściowe pacjentek uwzględnionych w badaniu *KATHERINE* były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami. Ogółem, do grupy otrzymującej koniugat trastuzumab emtanzyna (T-DM1) przydzielono 743 pacjentki i taką samą liczbę chorych uwzględniono w grupie kontrolnej otrzymującej trastuzumab (TRA). Mediana wieku wynosiła 49 lat, przy czym zdecydowana większość pacjentek (70-73%) miała od 40 do 64 lat. W badaniu najliczniej reprezentowana była rasa biała (około 72-74% pacjentek) i nieco ponad połowa chorych pochodziła z Europy Zachodniej (około 54%).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W ramach prowadzonej chemioterapii neoadiuwantowej, większość pacjentek (około 75-78%) otrzymała, poza taksoidem, także antracyklinę. Rozpatrując leki anty-HER2 stosowane w ramach terapii przedoperacyjnej, większość pacjentek otrzymywała jedynie trastuzumab (80% chorych), natomiast około 18% pacjentek otrzymało skojarzenie trastuzumabu z pertuzumabem. Inne leki anty-HER2 (neratynib, dakomitynib, afatynib, lapatynib) były stosowane rzadko (otrzymywało je około 1,1-1,3% pacjentek).

W momencie rozpoznania, większość (74-75%) pacjentek miała guza operacyjnego (stadia T1-3N0-1M0). Po terapii neoadiuwantowej, u około 41-44% stopień zaawansowania guza pierwotnego oceniano na ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic lub ypTis; podobny odsetek (45-46%) chorych uzyskał ocenę ypN0 w analizie stanu węzłów chłonnych. Ogółem, odsetek pacjentek uzyskujących ocenę zaawansowania guza pierwotnego ypT1a, ypT1b oraz ypT1mic przy jednoczesnym braku zajęcia węzłów chłonnych (ypN0) wynosił około 22-23%.

Ponadto u większości, około 72-73%, pacjentek zakwalifikowanych do badania stwierdzano ekspresję receptorów hormonalnych (HR+).

### 5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej badania *KATHERINE* zestawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji do tego badania z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności pomiędzy populacją badania *KATHERINE*, w której oceniano skuteczność terapii adiuwantowej koniugatem trastuzumab emtanzyna, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której terapia ta byłaby stosowana w Polsce.

Najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia chorych do programu i badania *KATHERINE* zebrano w tabeli poniżej, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności.

Tabela 10. Ocena zgodności metodologii badania *KATHERINE* z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

| Kryterium <sup>1</sup> | Program lekowy | Badanie <i>KATHERINE</i> | Zgodność   |
|------------------------|----------------|--------------------------|------------|
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Kryterium <sup>1</sup> | Program lekowy | Badanie <i>KATHERINE</i> | Zgodność   |
|------------------------|----------------|--------------------------|------------|
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Kryterium <sup>1</sup> | Program lekowy | Badanie <i>KATHERINE</i> | Zgodność   |
|------------------------|----------------|--------------------------|------------|
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |
| [REDACTED]             | [REDACTED]     | [REDACTED]               | [REDACTED] |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Kryterium <sup>1</sup> | Program lekowy | Badanie <i>KATHERINE</i> | Zgodność |
|------------------------|----------------|--------------------------|----------|
|                        |                |                          |          |
|                        |                |                          |          |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W ramach badania *KATHERINE*, pacjentki po ukończonym leczeniu neoadiuwantowym opartym na taksoidzie i trastuzumabie, z inwazyjną chorobą resztkową stwierdzoną po zabiegu chirurgicznym zostały losowo przydzielone do dwóch grup, w ramach których kontynuowały terapię okołoperacyjną

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

w ramach leczenia adiuwantowego: koniugatem trastuzumab emtanzyna (T-DM1) lub trastuzumabem (TRA). Szczegóły odnośnie dawkowania danego leczenia w ramach każdej z ocenianych grup podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *KATHERINE*, T-DM1 vs TRA (publikacja *von Minckwitz 2019*)

|                                       | T-DM1  | TRA   |
|---------------------------------------|--|---|
| Dawkowanie leków w ocenianych grupach | 3,6 mg/kg masy ciała T-DM1 dożylnie co 3 tyg. przez 14 cykli.<br>Jeśli pacjentka przerwała przedwcześnie leczenie T-DM1 z powodu zdarzeń niepożądanych, mogła kontynuować leczenie trastuzumabem ( <i>cross-over</i> ) do ukończenia 14 cykli terapii. | 6 mg/kg masy ciała trastuzumabu dożylnie co 3 tyg. przez 14 cykli.<br>Pacjentka mogła otrzymać trastuzumab w dawce początkowej 8 mg/kg jeśli od ostatniej dawki uprzednio stosowanego trastuzumabu minęło więcej niż 6 tygodni. |
| Dodatkowe leczenie                    | Dopuszczono stosowanie terapii hormonalnej (w przypadku pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych) oraz radioterapię (według lokalnej praktyki)  |   |

W ramach badania pacjentki otrzymywały T-DM1 lub TRA w zaplanowanych 14 cyklach leczenia. Koniugat trastuzumab emtanzyna podawano w dawce 3,6 mg/kg masy ciała i we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Trastuzumab z kolei podawano w dawce 6 mg/kg masy ciała, również dożylnie, co 3 tygodnie – dopuszczono zastosowanie wyższej dawki początkowej (8 mg/kg), gdy od ostatnio otrzymywanej dawki trastuzumabu upłynęło więcej niż 6 tygodni. Chore otrzymujące T-DM1, które nie tolerowały tego leczenia, mogły zmienić terapię na trastuzumab (*cross-over*) i kontynuować leczenie do uzyskania zaplanowanych 14 cykli terapii.

W tabeli poniżej zaprezentowano informacje odnośnie realizacji planowanych cykli leczenia w ramach badania *KATHERINE*, w populacji ITT.

Tabela 12. Przebieg zaplanowanego leczenia w badaniu *KATHERINE*, T-DM1 vs TRA, populacja ITT (publikacja *von Minckwitz 2019*)

| Status terapii                      | T-DM1, N = 743* | TRA, N = 743*            |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| Ukończenie pełnych 14 cykli terapii | 527 (70,9%)     | 585 (78,7%) <sup>^</sup> |
| Przerwanie leczenia                 | 212 (28,5%)     | 135 (18,2%)              |
| • Zdarzenia niepożądane             | 133 (17,9%)     | 15 (2,0%)                |
| • Cięża                             | 0 (0,0%)        | 1 (0,1%)                 |
| • Utrata z obserwacji               | 0 (0,0%)        | 3 (0,4%)                 |
| • Brak współpracy pacjentki         | 0 (0,0%)        | 3 (0,4%)                 |
| • Decyzja lekarza                   | 11 (1,5%)       | 15 (2,0%)                |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2



| Status terapii                        | T-DM1, N = 743* | TRA, N = 743* |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
| • Złamanie warunków protokołu         | 2 (0,3%)        | 0 (0,0%)      |
| • Nawrót choroby                      | 16 (2,2%)       | 39 (2,5%)     |
| • Wycofanie zgody na udział w badaniu | 49 (6,6%)       | 57 (7,7%)     |
| • Inne                                | 1 (0,1%)^^      | 2 (0,3%)^^^   |

\* w tabeli nie przedstawiono informacji o 27 pacjentkach: 26 nie otrzymało leczenia, natomiast 1 pacjentka została poddana ponownej randomizacji;

^ w grupie T-DM1 dwie pacjentki nie ukończyły jednak 14 przepisanych cykli leczenia, ale zostało tak opisanych z uwagi na błędne wypełnienie formularzy podawania leku (pierwsza z nich ukończyła 11 cykli terapii TRA, a druga 13 cykli TRA i 1 cykl T-DM1);

^^ nie ukończono pełnych 14 cykli leczenia z powodu nieporozumienia/niezrozumienia (ang. *misunderstanding*);

^^^ u jednej pacjentki opóźnienie leczenia o >42 dni z powodu problemów z umówieniem wizyty.

Ogółem, pełne 14 cykli leczenia ukończyło nieco mniej pacjentek przydzielonych do grupy T-DM1: 70,9% vs 78,7%. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane – u 17,9% pacjentek z grupy T-DM1 oraz 2,0% w grupie TRA. Częstą przyczyną przerwania terapii było również wycofanie zgody na udział w badaniu przez pacjentkę, ale w tym przypadku odsetki były zbliżone między analizowanymi grupami: 6,6% vs 7,7% T-DM1 vs TRA. Utrata z obserwacji nie była powodem przerwania leczenia w grupie chorych otrzymujących T-DM1, natomiast była przyczyną przerwania terapii w grupie trastuzumabu (u 3 pacjentek).

Ponadto w tabeli poniżej podsumowano ekspozycję na leczenie pacjentek w populacji oceny bezpieczeństwa (chore otrzymujące przynajmniej 1 dawkę danego leku).

Tabela 13. Ekspozycja na T-DM1 oraz TRA w badaniu *KATHERINE*, populacja oceny bezpieczeństwa (publikacja von Minckwitz 2019)

| Status terapii  | T-DM1, N = 740 | TRA, N = 720 |
|---|----------------|--------------|
| <b>Ukończenie zaplanowanych cykli leczenia, n (%)</b>                 |                |              |
| Ukończenie 14 cykli terapii^  | 528 (71,4%)    | 583 (81,0%)  |
| Ukończenie 14 cykli leczenia (uwzględniając <i>cross-over</i> na TRA) | 593 (80,1%)    | 583 (81,0%)  |
| Ukończenie ≥ 11 cykli terapii   | 579 (78,2%)    | 618 (85,8%)  |
| Ukończenie ≥ 7 cykli terapii  | 637 (86,1%)    | 664 (92,2%)  |
| Ukończenie ≥ 4 cykli terapii  | 677 (91,5%)    | 683 (94,9%)  |
| <b>Zmniejszenie dawki otrzymywanego leku, n (%)</b>                   |                |              |
| Brak zmniejszenia   | 634 (85,7%)    | 0 (0,0%)     |
| Zmniejszenie o 1 poziom (3,0 mg/kg)                                   | 77 (10,4%)     | 0 (0,0%)     |
| Zmniejszenie o 2 poziomy (2,4 mg/kg)                                  | 29 (3,9%)      | 0 (0,0%)     |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Status terapii  | T-DM1, N = 740 | TRA, N = 720 |
|---|----------------|--------------|
| <b>Pierwsza redukcja dawki otrzymywanego leku w podziale na cykle leczenia, n (%)</b> |                |              |
| Cykl 1  | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)     |
| Cykl 2  | 9 (1,2%)       | 0 (0,0%)     |
| Cykl 3  | 11 (1,5%)      | 0 (0,0%)     |
| Cykle 4-7   | 35 (4,7%)      | 0 (0,0%)     |
| Cykle 8-11  | 34 (4,6%)      | 0 (0,0%)     |
| Cykle 12-14   | 17 (2,3%)      | 0 (0,0%)     |

<sup>^</sup> w tabeli przedstawiającej przepływ pacjentów autorzy próby podali, że 14 zaplanowanych cykli terapii otrzymało 585 (78,7%) w grupie T-DM1 i 527 (70,9%) w grupie TRA; w grupie T-DM1 dwie pacjentki nie ukończyły jednak 14 przepisanych cykli leczenia, ale zostało tak opisanych z uwagi na błędne wypełnienie formularzy podawania leku (pierwsza z nich ukończyła 11 cykli terapii TRA, a druga 13 cykli TRA i 1 cykl T-DM1).

Ogółem, 14 zaplanowanych cykli leczenia T-DM1 lub TRA otrzymało odpowiednio 528 (71,4%) oraz 583 (81,0%) chorych. Kiedy uwzględniono pacjentki, które po przedwczesnym zakończeniu terapii T-DM1 przeszły na leczenie trastuzumabem, odsetek chorych kończących 14 cykli którejkolwiek terapii wyniósł w obu wyróżnionych grupach 81%. Zmniejszenie dawki stosowanego leku było konieczne jedynie wśród pacjentek otrzymujących T-DM1 – redukcję do 3,0 mg/kg zastosowano u 10,4% pacjentek, natomiast do 2,4 mg/kg u 3,9% chorych, przy czym większość chorych utrzymała wyjściową dawkę (85,7%). Pierwsza redukcja dawki najczęściej następowała między 4 a 7 oraz 8 a 11 cyklem leczenia.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W publikacji *von Minckwitz 2019* przedstawiono analizę w okresie obserwacji o medianie 41,4 miesiąca (zakres: 0,1-62,7) w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna (T-DM1) oraz 40,9 miesiąca (zakres: 0,1-62,6) w grupie przyjmującej trastuzumab (TRA). Okres obserwacji określono dla oceny punktów końcowych związanych z oceną przeżycia i przeżycia wolnego od choroby, natomiast mediany okresu obserwacji dla oceny jakości życia nie podano (podano jedynie w jakich punktach czasowych prowadzono tę ocenę – zostały one opisane w rozdziale opisującym wyniki oceny jakości życia).

W badaniu nie wymagano obowiązkowych badań obrazowych w kierunku choroby przerzutowej po terapii adiuwantowej i zabiegu chirurgicznym. Ocenę kliniczną nawrotu choroby prowadzono co 3 miesiące w okresie od randomizacji do 2 lat, następnie co pół roku do 5 lat. Po tym okresie, wykonywano ją co roku do 10 lat (obserwacja w badaniu jest kontynuowana).

W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe oceniane w ramach badania wraz z definicjami.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 14. Definicje punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej; badanie *KATHERINE*.

| Punkt końcowy  | Definicja   |
|--|---|
| Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. <i>invasive-disease-free survival</i> ) – główny punkt końcowy | <p>Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nawrót inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała,</li> <li>▪ nawrót miejscowy lub regionalny inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie ciała,</li> <li>▪ wystąpienie inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie ciała,</li> <li>▪ nawrót odległy,</li> <li>▪ zgon z dowolnej przyczyny.</li> </ul> <p>Cenzorowano dane pacjentek, u których nie udokumentowano zdarzenia. Dane cenzorowano w momencie ostatniej dostępnej oceny, w której pacjentka pozostawała przy życiu i nie miała stwierdzonego zdarzenia.</p> <p>Definicja wyklucza wystąpienie innego nowotworu jako zdarzenia.</p> |
| Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i> )  | Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.   |
| Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja – kryteria STEEP)                                    | Punkt końcowy zdefiniowany jak powyżej (IDFS), z uwzględnieniem jako zdarzenia – drugi pierwotny nowotwór niebędący rakiem piersi.  |
| Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i> )   | Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia zdarzenia IDFS według poszerzonej definicji, z uwzględnieniem nieinwazyjnego raka piersi.  |
| Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS, ang. <i>distant recurrence-free survival</i> )                              | Czas od randomizacji do daty pierwszego stwierdzenia nawrotu odległego.   |
| Ocena jakości życia <sup>1</sup>   | Ocena wykonywana osobiście przez pacjenta przy pomocy kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BR23.  |

<sup>1</sup> dane dotyczące oceny jakości życia pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Schneeweiss 2019*.

## 5.4.1 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

### 5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, które było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *KATHERINE*. Ocenę wykonano w populacji ITT.

Tabela 15. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| T-DM1; N = 743 |                           | TRA; N = 743 |                           | HR (95% CI); p                         |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--|
| n (%)          | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n (%)        | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |  |
| 91 (12,2%)     | 88,3% (bd.)               | 165 (22,2%)  | 77,0% (bd.)               | <b>0,50 (0,39; 0,64); p &lt; 0,001</b> |

Zdarzenia definiujące chorobę inwazyjną odnotowano u 91 (12,2%) pacjentek z grupy otrzymującej koniugat trastuzumab emtanzyna oraz u 165 (22,2%) w grupie otrzymującej trastuzumab. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej była znamienne dłuższe w przypadku leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna – HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64), p < 0,001. Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (w analizie Kaplan-Meiera) wyniosło 88,3% w grupie T-DM1 oraz 77,0% w grupie TRA.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Szczegółową analizę umiejscowienia pierwszego nawrotu choroby inwazyjnej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Umiejscowienie pierwszego nawrotu choroby inwazyjnej, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| Umiejscowienie<br>1. zdarzenia choroby inwazyjnej | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%)    | RR (95% CI)*                           | RD (95% CI)*   |
|---|-------------------|--------------------|--|--|
| Nawrót choroby inwazyjnej (ogółem) <sup>1</sup>   | 91/743<br>(12,2%) | 165/743<br>(22,2%) | <b>0,55 (0,44; 0,70)</b><br>p < 0,0001 | <b>-0,10 (-0,14; -0,06)</b><br>NNT = 11 (8; 17)<br>p < 0,0001  |
| Nawrót odległy                                    | 78/743<br>(10,5%) | 118/743<br>(15,9%) | <b>0,66 (0,51; 0,86)</b><br>p = 0,0024 | <b>-0,05 (-0,09; -0,02)</b><br>NNT = 19 (12; 52)<br>p = 0,0021 |
| • w tym przerzuty do OUN                          | 44/743<br>(5,9%)  | 32/743<br>(4,3%)   | 1,38 (0,88; 2,14)<br>p = 0,1597        | 0,02 (-0,01; 0,04)<br>p = 0,1573                               |
| Nawrót lokoregionalny                             | 8/743<br>(1,1%)   | 34/743<br>(4,6%)   | <b>0,24 (0,11; 0,50)</b><br>p = 0,0002 | <b>-0,03 (-0,05; -0,02)</b><br>NNT = 29 (20; 55)<br>p < 0,0001 |
| Rak piersi po przeciwnej stronie ciała            | 3/743<br>(0,4%)   | 10/743<br>(1,3%)   | 0,30 (0,08; 1,09)<br>p = 0,0666        | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,0509                              |
| Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu         | 2/743<br>(0,3%)   | 3/743<br>(0,4%)    | 0,67 (0,11; 3,98)<br>p = 0,6564        | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,6542                               |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> u 6 pacjentów dodatkowo (2 w grupie TRA i 4 w ramieniu T-DM1) odnotowano zdarzenie choroby inwazyjnej zgodne ze *Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP)*, która obejmuje wystąpienie drugiego pierwotnego raka, niebędącego rakiem piersi.

Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej stwierdzono u 12,2% pacjentek z grupy T-DM1 i 22,2% pacjentek z grupy TRA – różnice te były znamienne statystycznie: RR = 0,55 (95% CI: 0,44; 0,70), p < 0,0001. Wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby inwazyjnej, najczęściej występowały przerzuty odległe – taka sytuacja dotyczyła 10,5% chorych z grupy T-DM1 oraz 15,9% chorych z grupy TRA. Obserwowane różnice w ryzyku nawrotu odległego były istotne statystycznie na korzyść T-DM1, RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,86), p = 0,0024. Istotnie mniejszą częstość występowania podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w porównaniu do leczenia trastuzumabem stwierdzono także dla nawrotów lokoregionalnych; RR = 0,24 (95% CI: 0,11; 0,86), p = 0,0024. Natomiast ryzyko odległych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego nie różniło się między grupami. Pozostałe wyróżnione zdarzenia chorobowe wystąpiły u nielicznych chorych (< 1,5%), a różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W doniesieniu konferencyjnym *Untch 2019* przedstawiono pogłębioną analizę dotyczącą nawrotów w ośrodkowym układzie nerwowym – wyniki podsumowano w następującej tabeli.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 17. Analiza nawrotów w ośrodkowym układzie nerwowym, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE* (*Untch 2019*).

| Nawrót w OUN                                    | T-DM1, N = 743, n (%) | TRA, N = 743, n (%) |
|---|-----------------------|---------------------|
| Pacjentki z nawrotem w OUN – ogółem             | 45 (6,1%)             | 40 (5,4%)           |
| Jako pierwsze zdarzenie IDFS <sup>1</sup>       | 44 (5,9%)             | 32 (4,3%)           |
| Po pierwszym zdarzeniu IDFS <sup>2</sup>        | 1 (0,1%)              | 8 (1,1%)            |
| Nawrót w OUN jako jedyne zdarzenie <sup>3</sup> | 36 (4,8%)             | 21 (2,8%)           |
| Mediana okresu do nawrotu w OUN                 | 17,5 miesiąca         | 11,9 miesiąca       |

1 wystąpienie nawrotu w ciągu 61 dni od pierwszego zdarzenia IDFS;

2 wystąpienie nawrotu po 61 dniach od pierwszego zdarzenia IDFS;

3 wystąpienie nawrotu w dowolnym momencie obserwacji.

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego *Untch 2019* przypadek nawrotu nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono u 45 (6,1%) chorych w grupie T-DM1 oraz 40 (5,4%) chorych w grupie TRA. U 44 pacjentek z grupy T-DM1 i 32 z grupy TRA nawrót w OUN odnotowano jako pierwsze zdarzenie IDFS. U 1 pacjentki w grupie T-DM1 oraz 8 pacjentek z grupy TRA nawrót nastąpił po pierwszym zdarzeniu IDFS. U 36 chorych z grupy T-DM1 oraz 21 chorych z grupy TRA nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym odnotowano jako jedyne zdarzenie IDFS. Mediana czasu do nawrotu w OUN wynosiła 17,5 miesiąca w grupie T-DM1 oraz 11,9 miesiąca w grupie TRA.

#### 5.4.1.2 Analiza w podgrupach

W badaniu *KATHERINE* przeprowadzono dodatkowo analizy IDFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych. Rezultaty zamieszczono poniżej, dodając do tabeli również dane z doniesienia konferencyjnego *Mano 2019*.

Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| Oceniana grupa   | T-DM1           |                           | TRA             |                           | HR (95% CI)              |
|------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
|                  | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| Wszyscy pacjenci | 91/743 (12,2%)  | 88,3% (bd.)               | 165/743 (22,2%) | 77,0% (bd.)               | <b>0,50 (0,39; 0,64)</b> |
| <b>Wiek</b>      |                 |                           |                 |                           |                          |
| <40 lat          | 20/143 (14,0%*) | 86,5% (bd.)               | 37/153 (24,2%*) | 74,9% (bd.)               | <b>0,50 (0,29; 0,86)</b> |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Oceniana grupa   | T-DM1           |                           | TRA              |                           | HR (95% CI)              |
|--|-----------------|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
|  | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)          | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| 40-64 lat  | 64/542 (11,8%*) | 88,8% (bd.)               | 113/522 (21,6%*) | 77,1% (bd.)               | <b>0,49 (0,36; 0,67)</b> |
| ≥65 lat  | 7/58 (12,1%*)   | 87,4% (bd.)               | 15/68 (22,1%*)   | 81,1% (bd.)               | 0,55 (0,22; 1,34)        |
| <b>Wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu +/- dodatkowe czynniki ryzyka</b> |                 |                           |                  |                           |                          |
| Nieoperacyjny rak piersi   | 42/185 (22,7%*) | 76,0%<br>(70,0%; 82,4%^)  | 70/190 (36,8%*)  | 60,2%<br>(52,7%; 67,8%^)  | <b>0,54 (0,37; 0,80)</b> |
| Operacyjny rak piersi  | 49/558 (8,8%*)  | 92,3% (bd.)               | 95/553 (17,2%*)  | 82,8% (bd.)               | <b>0,47 (0,33; 0,66)</b> |
| Operacyjny rak piersi<br>ypN+ HR-^   | 14/58 (24,1%)   | 76,0%<br>(64,5%; 87,5%)   | 15/52 (28,8%)    | 69,5%<br>(56,1%; 82,9%)   | 0,72 (0,35; 1,50)        |
| Operacyjny rak piersi<br>ypN+ HR+^   | 19/168 (11,3%)  | 91,4%<br>(86,6%; 96,2%)   | 37/167 (22,2%)   | 77,2%<br>(70,2%; 84,1%)   | <b>0,43 (0,25; 0,75)</b> |
| Operacyjny rak piersi<br>ypN0 HR-^   | 7/69 (10,1%)    | 91,1%<br>(84,3%; 97,9%)   | 14/68 (20,6%)    | 77,2%<br>(66,5%; 87,9%)   | 0,43 (0,17; 1,06)        |
| <b>Stan receptorów hormonalnych</b>  |                 |                           |                  |                           |                          |
| Ujemny (ER- i PR- lub niezna-<br>ny)   | 38/209 (18,2%*) | 82,1% (bd.)               | 61/203 (30,0%*)  | 66,6% (bd.)               | <b>0,50 (0,33; 0,74)</b> |
| Dodatni (ER+, PR+ lub oba)   | 53/534 (9,9%*)  | 90,7% (bd.)               | 104/540 (19,3%*) | 80,7% (bd.)               | <b>0,48 (0,35; 0,67)</b> |
| <b>Terapia neoadiuwantowa anty-HER2</b>  |                 |                           |                  |                           |                          |
| Trastuzumab  | 78/600 (13,0%*) | 87,7% (bd.)               | 141/596 (23,7%*) | 75,9% (bd.)               | <b>0,49 (0,37; 0,65)</b> |
| Trastuzumab + dodatkowy lek<br>anty-HER2                                       | 13/143 (9,1%*)  | 90,9% (bd.)               | 24/147 (16,3%*)  | 81,8% (bd.)               | 0,54 (0,27; 1,06)        |
| <b>Ocena patologiczna węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej</b>          |                 |                           |                  |                           |                          |
| Zajęte   | 62/343 (18,1%*) | 83,0% (bd.)               | 103/346 (29,8%*) | 67,7% (bd.)               | <b>0,52 (0,38; 0,71)</b> |
| Niezajęte lub brak oceny   | 29/400 (7,3%*)  | 92,8% (bd.)               | 62/397 (15,6%*)  | 84,6% (bd.)               | <b>0,44 (0,28; 0,68)</b> |
| <b>Status guza pierwotnego w momencie zabiegu chirurgicznego</b>               |                 |                           |                  |                           |                          |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Oceniana grupa   | T-DM1           |                           | TRA             |                           | HR (95% CI)              |
|--|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
|  | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis                           | 40/331 (12,1%*) | 88,3% (bd.)               | 52/306 (17,0%*) | 83,6% (bd.)               | 0,66 (0,44; 1,00)        |
| ypT1, ypT1c  | 14/175 (8,0%*)  | 91,9% (bd.)               | 42/184 (22,8%*) | 75,9% (bd.)               | <b>0,34 (0,19; 0,62)</b> |
| ypT2   | 25/174 (14,4%*) | 88,3% (bd.)               | 44/185 (23,8%*) | 74,3% (bd.)               | <b>0,50 (0,31; 0,82)</b> |
| ypT3   | 9/51 (17,6%*)   | 79,8% (bd.)               | 21/57 (36,8%*)  | 61,1% (bd.)               | <b>0,40 (0,18; 0,88)</b> |
| ypT4   | 3/12 (25,0%*)   | 70,0% (bd.)               | 6/11 (54,5%*)   | 30,0% (bd.)               | 0,29 (0,07; 1,17)        |
| <b>Stan regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu</b> |                 |                           |                 |                           |                          |
| ypN0   | 28/344 (8,1%*)  | 91,9% (bd.)               | 56/335 (16,7%*) | 83,9% (bd.)               | <b>0,46 (0,30; 0,73)</b> |
| ypN1   | 29/220 (13,2%*) | 88,9% (bd.)               | 50/213 (23,5%*) | 75,8% (bd.)               | <b>0,49 (0,31; 0,78)</b> |
| ypN2   | 16/86 (18,6%*)  | 81,1% (bd.)               | 38/103 (36,9%*) | 58,2% (bd.)               | <b>0,43 (0,24; 0,77)</b> |
| ypN3   | 17/37 (45,9%*)  | 52,0% (bd.)               | 15/30 (50,0%*)  | 40,6% (bd.)               | 0,71 (0,35; 1,42)        |
| ypNX   | 1/56 (1,8%*)    | 98,1% (bd.)               | 6/62 (9,7%*)    | 88,7% (bd.)               | 0,17 (0,02; 1,38)        |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Mano 2019*.

We wszystkich podgrupach odnotowano spójnie zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie w grupie T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie TRA. W niektórych podgrupach ze względu na zmniejszenie mocy statystycznej oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej, ale były zbliżone liczbowo do oceny w populacji ITT.

Zbliżone i istotne statystycznie wyniki świadczące o korzystnym efekcie koniugatu trastuzumab emtanzyna odnotowano w podgrupach wyróżnionych pod względem stanu receptorów hormonalnych: HR = 0,50 (95% CI: 0,33; 0,74) u chorych z HR+ oraz HR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,67) u chorych z HR- oraz w podgrupach wyróżnionych względem stanu zajęcia węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej: HR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,71) u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi oraz HR = 0,44 (95% CI: 0,28; 0,68). Wyniki te mogą świadczyć o braku wpływu wymienionych czynników ryzyka nawrotu choroby na efektywność terapii T-DM1.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

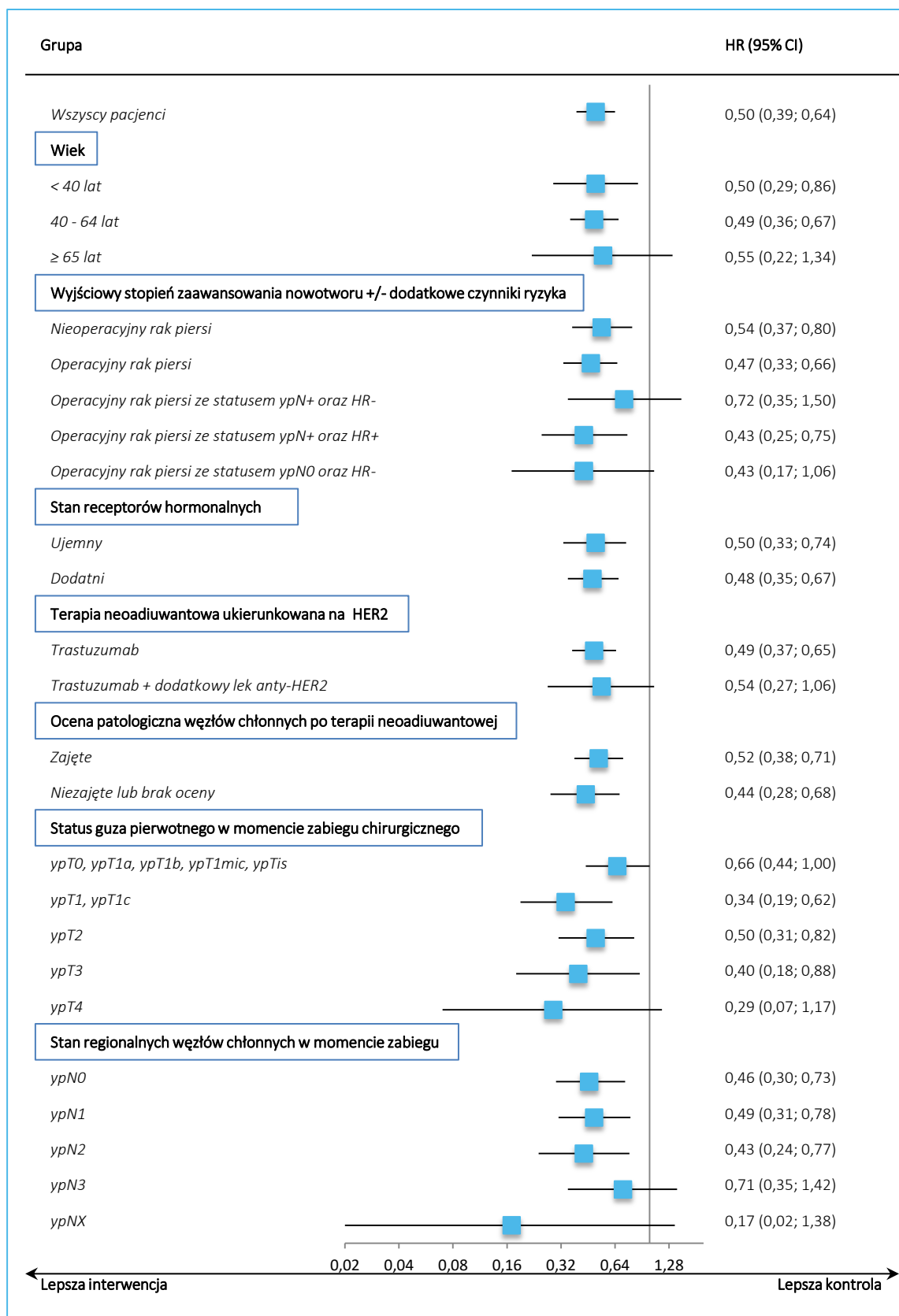
Wyjątek stanowiły kobiety w wieku 65 lat lub powyżej: HR = 0,55 (95% CI: 0,22; 1,34) i pacjentki, u których jako terapię neoadiuwantową zastosowano trastuzumab w połączeniu z innym lekiem anty-HER2: HR = 0,54 (95% CI: 0,27; 1,06) – w tych podgrupach nie odnotowano istotnego statystycznie wyniku. Nieznamiennie statystycznie różnice między analizowanymi terapiami pod względem ryzyka wystąpienia IDFS stwierdzono także dla podgrupy chorych z zaawansowanym statusem guza pierwotnego ypT4 (HR = 0,29 [95% CI: 0,07; 1,17]) oraz chorych ze statusem regionalnych węzłów chłonnych w momencie zabiegu ypN3 (HR = 0,71 [95% CI: 0,35; 1,42]) i stanem tych węzłów chłonnych niemożliwym do oceny ypNX (HR = 0,17 [95% CI: 0,02; 1,38]). Różnice pomiędzy grupami nie były również istotne w przypadku pacjentek z niskim stopniem zaawansowania guza pierwotnego po zabiegu neoadiuwantowym (stadia ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis) – HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 1,00).

W doniesieniu konferencyjnym *Mano 2019* wyróżniono 3 dodatkowe (nie wyróżnione w głównej publikacji) grupy zwiększonego ryzyka nawrotu choroby w związku z operacyjnością guza, stanem zajęcia węzłów chłonnych oraz stanem receptorów hormonalnych: grupę z operacyjnym nowotworem, statusem ypN+ oraz brakiem ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), grupę z operacyjnym nowotworem, statusem ypN+ oraz nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+) oraz grupę z operacyjnym nowotworem, statusem ypN0 oraz brakiem ekspresji receptorów hormonalnych. W pierwszej z tych grup (rak operacyjny, ypN+, HR-) odnotowano liczbowo zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej w grupie T-DM1 wobec grupy kontrolnej, ale efekt nie był istotny statystycznie: HR = 0,72 (95% CI: 0,35; 1,50), co mogło wynikać ze stosunkowo małej liczebności tej grupy (58 pacjentek w grupie interwencji oraz 52 pacjentki w grupie kontrolnej). Efekt terapeutyczny wskazujący na korzyść T-DM1 był jednak silniejszy i istotny statystycznie w podgrupie pacjentek z wyjściowo operacyjnym nowotworem, statusem ypN+ oraz ekspresją receptorów hormonalnych (HR+): hazard względny dla porównania T-DM1 z grupą kontrolną wyniósł 0,43 (95% CI: 0,25; 0,75). W ostatniej z rozpatrywanych podgrup, obejmujących pacjentki z operacyjnym guzem, statusem ypN0 oraz brakiem ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) efekt był zbliżony do tego obserwowanego w grupie ypN+/HR+, ale nie odnotowano istotności statystycznej, HR = 0,43 (95% CI: 0,17; 1,06), co również mogło wynikać z małej liczebności tej podgrupy (69 chorych w grupie T-DM1 oraz 68 w grupie kontrolnej).

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na wykresie poniżej.



Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach, badanie KATHERINE.



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Badacze przedstawili również analizy w dodatkowych podgrupach, które zamieszczono w suplemencie do publikacji *von Minckwitz 2019*. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Dodatkowa analiza przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupach, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| Oceniana grupa  | T-DM1          |                           | TRA             |                           | HR (95% CI)              |
|---|----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
|   | n/N (%*)       | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%*)        | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| <b>Rasa</b>   |                |                           |                 |                           |                          |
| Biała   | 62/551 (11,3%) | 88,8% (bd.)               | 107/531 (20,2%) | 79,1% (bd.)               | <b>0,51 (0,37; 0,69)</b> |
| Czarna lub Afroamerykanie   | 1/21 (4,8%)    | 94,7% (bd.)               | 6/19 (31,6%)    | 66,0% (bd.)               | 0,13 (0,02; 1,10)        |
| Azjatycka   | 13/65 (20,0%)  | 82,5% (bd.)               | 18/64 (28,1%)   | 71,9% (bd.)               | 0,65 (0,32; 1,32)        |
| Indianie Amerykańscy lub rdzenna ludność Alaski                   | 7/36 (19,4%)   | 81,8% (bd.)               | 20/50 (40,0%)   | 60,3% (bd.)               | 0,44 (0,18; 1,03)        |
| Rdzenna ludność Hawajów lub pozostałych wysp Pacyfiku             | bd.            | bd.                       | 0/1 (0,0%)      | 100,0% (bd.)              | NE (NE; NE)              |
| Mieszana  | 0/1 (0,0%)     | 100,0% (bd.)              | 0/1 (0,0%)      | 100,0% (bd.)              | NE (NE; NE)              |
| Nieznana  | 8/69 (11,6%)   | 90,7% (bd.)               | 14/77 (18,2%)   | 80,3% (bd.)               | 0,58 (0,24; 1,38)        |
| <b>Region</b>   |                |                           |                 |                           |                          |
| Ameryka Północna  | 14/170 (8,2%)  | 93,4% (bd.)               | 29/164 (17,7%)  | 79,7% (bd.)               | <b>0,40 (0,21; 0,76)</b> |
| Europa Zachodnia  | 48/403 (11,9%) | 83,8% (bd.)               | 74/403 (18,4%)  | 64,6% (bd.)               | <b>0,61 (0,43; 0,88)</b> |
| Reszta świata   | 29/170 (17,1%) | 88,1% (bd.)               | 62/176 (35,2%)  | 81,5% (bd.)               | <b>0,41 (0,27; 0,64)</b> |
| <b>Status guza pierwotnego (ocena kliniczna przy rozpoznaniu)</b> |                |                           |                 |                           |                          |
| cT1^  | 6/99 (6,1%)    | 94,8% (bd.)               | 13/81 (16,0%)   | 83,4% (bd.)               | <b>0,33 (0,13; 0,88)</b> |
| cT2   | 36/365 (9,9%)  | 90,4% (bd.)               | 70/389 (18,0%)  | 82,0% (bd.)               | <b>0,52 (0,35; 0,78)</b> |
| cT3   | 21/177 (11,9%) | 89,8% (bd.)               | 49/185 (26,5%)  | 71,0% (bd.)               | <b>0,38 (0,23; 0,63)</b> |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Oceniana grupa   | T-DM1          |                           | TRA             |                           | HR (95% CI)              |
|--|----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
|  | n/N (%*)       | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%*)        | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| cT4, cT4a, cT4b, cT4c  | 19/59 (32,2%)  | 65,8% (bd.)               | 20/54 (37,0%)   | 57,2% (bd.)               | 0,74 (0,39; 1,38)        |
| cT4d   | 9/43 (20,9%)   | 78,6% (bd.)               | 13/34 (38,2%)   | 65,3% (bd.)               | 0,50 (0,21; 1,17)        |
| <b>Stan regionalnych węzłów chłonnych (ocena kliniczna przy rozpoznaniu)</b> |                |                           |                 |                           |                          |
| cN0^   | 12/237 (5,1%)  | 95,9% (bd.)               | 36/239 (15,1%)  | 85,2% (bd.)               | <b>0,32 (0,17; 0,61)</b> |
| cN1  | 53/385 (13,8%) | 87,2% (bd.)               | 79/370 (21,4%)  | 78,2% (bd.)               | <b>0,58 (0,41; 0,82)</b> |
| cN2  | 13/75 (17,3%)  | 81,0% (bd.)               | 35/99 (35,4%)   | 61,6% (bd.)               | <b>0,42 (0,22; 0,80)</b> |
| cN3  | 13/43 (30,2%)  | 68,1% (bd.)               | 14/33 (42,4%)   | 48,0% (bd.)               | 0,64 (0,30; 1,35)        |
| cNX  | 0/3 (0,0%)     | 100,0% (bd.)              | 1/2 (0,5%)      | 100,0% (bd.)              | <0,01 (0,00; NE)         |
| <b>Typ zabiegu chirurgicznego</b>  |                |                           |                 |                           |                          |
| Zabieg oszczędzający pierś   | 20/295 (6,8%)  | 93,2% (bd.)               | 47/298 (15,8%)  | 85,1% (bd.)               | <b>0,41 (0,24; 0,68)</b> |
| Amputacja piersi   | 71/448 (15,8%) | 85,0% (bd.)               | 118/445 (26,5%) | 71,5% (bd.)               | <b>0,53 (0,39; 0,71)</b> |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Mano 2019* podano, że w podgrupie pacjentów w stadium zaawansowania cT1cN0 6 zdarzeń IDFS wystąpiło tylko w grupie TRA.

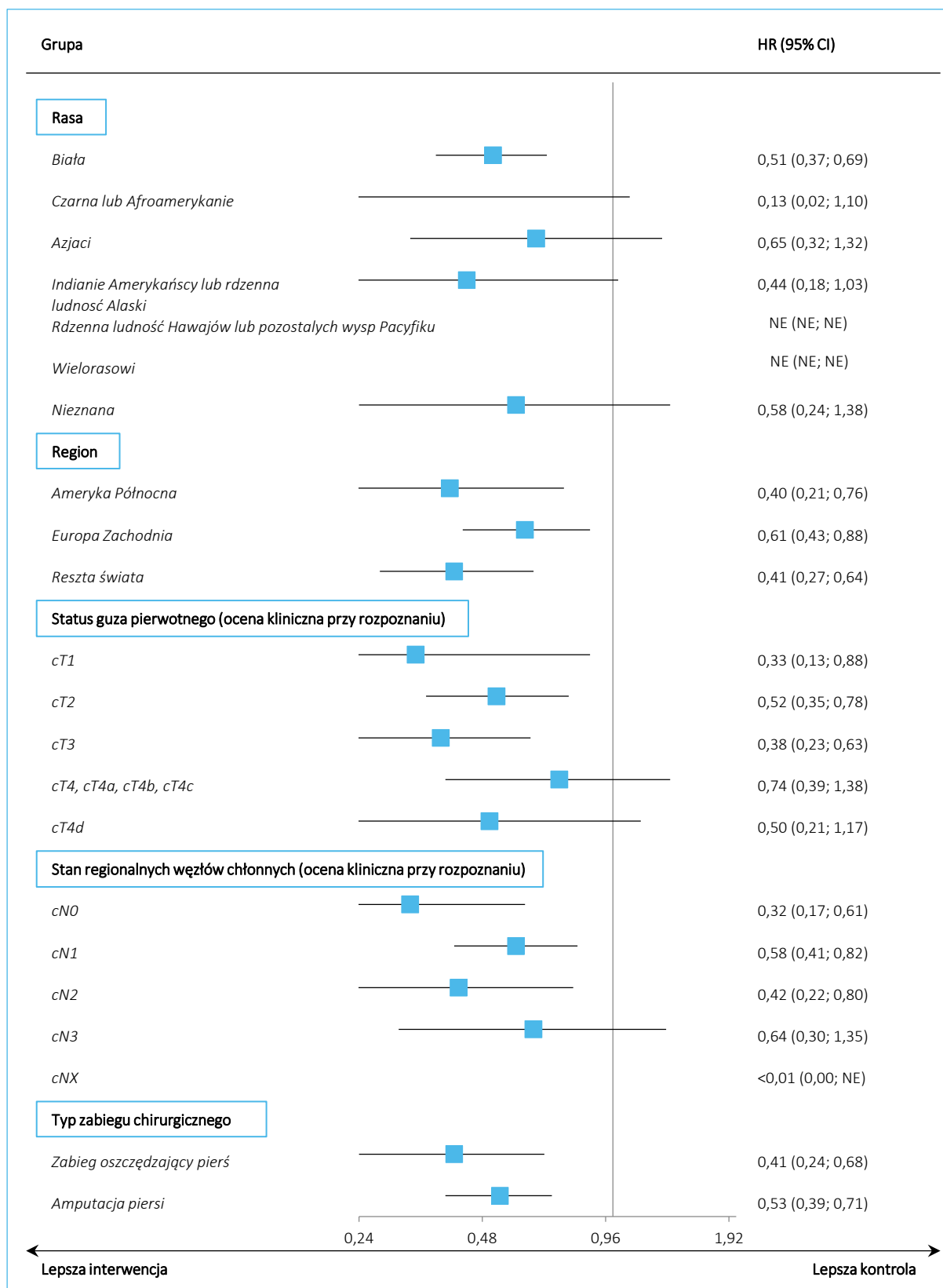
We wszystkich podgrupach odnotowano spójnie zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie w grupie T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie TRA. W niektórych podgrupach ze względu na zmniejszenie mocy statystycznej oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej, ale były zbliżone liczbowo do oceny w populacji ITT. Brak istotnego efektu odnotowano dla wszystkich innych wyróżnionych ras niż biała, a także dla statusu cT4, cT4a, cT4b, cT4c oraz cT4d guza pierwotnego w ramach oceny przy rozpoznaniu oraz statusu cN3 i cNX regionalnych węzłów chłonnych.

Uzyskane wyniki przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wykres 4. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w dodatkowych podgrupach, badanie KATHERINE.



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Autorzy publikacji *von Minckwitz 2019* przedstawili również wyniki eksploracyjnej analizy, przeprowadzonej wśród pacjentek z obecną chorobą resztkową  $\leq 1$  cm w tkance piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, podgrupa wyróżniona względem rozległości choroby resztkowej, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| Oceniana grupa   | T-DM1           |                           | TRA             |                           | HR (95% CI)       |
|--|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------|
|  | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                   |
| <b>Dodatkowa podgrupa wyróżniona względem rozległości choroby resztkowej (analiza eksploracyjna)</b> |                 |                           |                 |                           |                   |
| Pacjentki z chorobą resztkową $\leq 1$ cm w tkance piersi, bez zajętych węzłów chłonnych             | 17/170* (10,0%) | bd.                       | 25/161* (15,5%) | bd.                       | 0,60 (0,33; 1,12) |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W dodatkowej, eksploracyjnej analizie odnotowano hazard względny wskazujący liczbowo na zmniejszenie ryzyka pojawienia się choroby inwazyjnej u pacjentek otrzymujących T-DM1, ale wynik nie był istotny w porównaniu do grupy TRA: HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,12).

Ponadto, autorzy publikacji *von Minckwitz 2019* przedstawili również analizę dotyczącą ryzyka wystąpienia IDFS w podgrupach wyróżnionych względem rodzaju zastosowanej terapii anti-HER2 w ramach leczenia neoadiuwantowego: terapia nie zawierająca pertuzumabu vs terapia zawierająca pertuzumab.

Tabela 21. Ocena ryzyka wystąpienia IDFS, podgrupy wyróżnione ze względu na schemat leczenia anti-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| n/N (%)   | T-DM1                     |                 | TRA                       |         | HR (95% CI)                 |
|---|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------|-----------------------------|
|   | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)         | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%) |                             |
| <b>Terapia neoadiuwantowa nie zawierająca pertuzumabu</b> |                           |                 |                           |         |                             |
| 78/600 (13,0%)  | 87,7% (bd.)               | 141/596 (23,7%) | 75,9% (bd.)               |         | <b>0,489 (0,371; 0,645)</b> |
| <b>Terapia neoadiuwantowa zawierająca pertuzumab</b>      |                           |                 |                           |         |                             |
| 12/133 (9,0%)   | 91,4% (bd.)               | 24/139 (17,3%)  | 80,9% (bd.)               |         | <b>0,498 (0,249; 0,995)</b> |

Wśród pacjentek, które otrzymały terapię neoadiuwantową nie zawierającą pertuzumabu, wystąpienie zdarzeń IDFS odnotowano u 13,0% chorych w grupie T-DM1 oraz u 23,7% chorych w grupie TRA. Różnice te były istotne statystycznie na korzyść T-DM1: HR = 0,489 (95% CI: 0,371; 0,645). Podobnie znaczne różnice między T-DM1 i TRA odnotowano w podgrupie pacjentek, które w ramach terapii neo-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

adiuwantowej otrzymały pertuzumab, odpowiednio 9% vs 17,3% i HR = 0,498 (95% CI: 0,249; 0,995), choć wynik zbliżał się do granicy istotności. Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w podgrupie chorych nie otrzymujących pertuzumabu wyniosło 87,7% w grupie T-DM1 oraz 75,9% w grupie TRA, natomiast w grupie przyjmujących dodatkowo pertuzumab odpowiednio 91,4% i 80,9%.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Mano 2019* podano, że zarówno w podgrupie pacjentów, u których w ramach neoadiuwantowej chemioterapii podawano antracykliny, jak i chorych leczonych przedoperacyjnie bez udziału antracyklin, w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TRA ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS było znamienne mniejsze, odpowiednio HR = 0,51 (95% CI 0,38; 0,67) i HR = 0,43 (95% CI 0,22; 0,82). Szczegółowe dane na ten temat prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 22. Ocena ryzyka wystąpienia IDFS, podgrupy wyróżnione ze względu na obecność lub brak antracyklin w ramach neoadiuwantowej chemioterapii, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| T-DM1; N = 579  |                           | TRA; N = 564 |                           | HR (95% CI)              |
|---|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|
| n/N (%)   | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n/N (%)      | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| <b>Chemioterapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin</b>  |                           |              |                           |                          |
| bd.   | 87,4% (84,5%; 90,2%)      | bd.          | 75,7% (71,9%; 79,5%)      | <b>0,51 (0,38; 0,67)</b> |
| <b>Chemioterapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin</b> |                           |              |                           |                          |
| bd.   | 91,7% (87,1%; 96,2%)      | bd.          | 81,4% (75,2%; 87,5%)      | <b>0,43 (0,22; 0,82)</b> |

#### 5.4.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) według poszerzonej definicji

Dodatkowo, dokonano analizy przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, poszerzonej o uwzględnienie jako ocenianego zdarzenia pojawienia się pierwotnego nowotworu złośliwego innego niż rak piersi (definicja STEEP). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej według poszerzonej definicji, populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| T-DM1; N = 743 |                           | TRA; N = 743 |                           | HR (95% CI)              |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|
| n (%)          | 3-letnie IDFS, % (95% CI) | n (%)        | 3-letnie IDFS, % (95% CI) |                          |
| 95 (12,8%)     | 87,7% (85,2%; 90,2%)      | 167 (22,5%)  | 76,9% (73,7%; 80,1%)      | <b>0,51 (0,40; 0,66)</b> |

Wystąpienie zdarzenia choroby inwazyjnej według poszerzonej definicji (STEPP) odnotowano u 95 (12,8%) pacjentek w grupie T-DM1 oraz 167 (22,5%) pacjentek w grupie TRA. Ryzyko wystąpienia oce-

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

nianych zdarzeń chorobowych było o połowę mniejsze w grupie otrzymującej T-DM1 w porównaniu do grupy TRA, HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,66). Wynik był istotny statystycznie. Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej było istotnie większe u chorych w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna w porównaniu do grupy chorych przyjmujących trastuzumab i wyniosło odpowiednio 87,7% (85,2%; 90,2%) vs 76,9% (73,7%; 80,1%).

### 5.4.3 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Autorzy wykonali również analizę przeżycia wolnego od choroby, włączając do poszerzonej definicji DFS jako zdarzenie wystąpienie nieinwazyjnego raka piersi. Rezultaty prezentuje poniższa tabela.

Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby (DFS), populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| T-DM1; N = 743 |                         | TRA; N = 743 |                         | HR (95% CI)             |
|----------------|-------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| n (%)          | % 3-letnie DFS (95% CI) | n (%)        | % 3-letnie DFS (95% CI) |                         |
| 98 (13,2%)     | 87,4% (84,9%; 89,9%)    | 167 (22,5%)  | 76,9% (73,6%; 80,1%)    | <b>0,53 (0,41;0,68)</b> |

Wystąpienie zdarzenia chorobowego, w tym nieinwazyjnego raka piersi, odnotowano u 98 pacjentek w grupie T-DM1 oraz 167 pacjentek w grupie TRA. Różnice obserwowane między grupami były istotne statystycznie, HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68). Trzyletnie przeżycie wolne od choroby było istotnie większe u chorych w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna w porównaniu do grupy chorych przyjmujących trastuzumab: 87,4% (95% CI: 84,9; 89,9) vs 76,9% (95% CI: 73,6%; 80,1%).

### 5.4.4 Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)

Wyniki dotyczące oceny przeżycia bez wznowy odległej, wykonanej w ramach badania *KATHERINE*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS), populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| T-DM1; N = 743 |                           | TRA; N = 743 |                           | HR (95% CI)              |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|
| n (%)          | 3-letnie DRFS, % (95% CI) | n (%)        | 3-letnie DRFS, % (95% CI) |                          |
| 78 (10,5%)     | 89,7% (87,4%; 92,0%)      | 121 (16,3%)  | 83,0% (80,1%; 85,9%)      | <b>0,60 (0,45, 0,79)</b> |

Odległą wznowę raka piersi odnotowano u 10,5% chorych z grupy T-DM1 oraz u 16,3% chorych z grupy TRA, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść T-DM1: HR = 0,60 (95% CI: 0,45, 0,79). Trzyletnie odsetki chorych wolnych od wznowy odległej wyniosły 89,7% (95% CI: 87,4%; 92,0%) oraz 83,0% (95% CI: 80,1%; 85,9%) odpowiednio w grupach T-DM1 i TRA.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

### 5.4.5 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego ocenianego w ramach badania *KATHERINE* oraz dodatkową analizę przeżycia całkowitego po nawrotach w ośrodkowym układzie nerwowym, zaprezentowaną w doniesieniu konferencyjnym *Untch 2019*.

Tabela 26. Wyniki oceny OS – populacja ogółem i chore z nawrotem w OUN jako pierwszym zdarzeniem IDFS, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE* (*Untch 2019*).

| T-DM1; N = 743  |                         | TRA; N = 743  |                         | HR (95% CI); p                                |
|---|-------------------------|---|-------------------------|---|
| n, n/N (%)  | 3-letnie OS, % (95% CI) | n, n/N (%)  | 3-letnie OS, % (95% CI) |   |
| <b>Populacja ogółem</b>   |                         |   |                         |   |
| 42/743 (5,7%)   | bd.                     | 56/743 (7,5%)   | bd.                     | 0,70 (0,47; 1,05);<br>p = 0,0848 <sup>1</sup> |
| <b>Populacja po nawrocie w OUN</b>                                  |                         |   |                         |   |
| 26/45 (57,8%)   |                         | 21/40 (52,5%)   |                         |   |
| mediana czasu do zdarzenia:<br>12,5 miesiąca<br>(95% CI: 8,6; 26,6) | 24,2% (5,05%; 43,3%)    | mediana czasu do zdarzenia:<br>14,3 miesiąca<br>(95% CI: 7,6; 29,8) | 25,4% (6,81%; 44,0%)    | 1,07 (0,60; 1,91)                             |

1 w tej analizie wstępnej przeżycia całkowitego parametrami warunkującymi wcześniejsze zakończenie oceny było:  $p < 0,000032$  lub  $HR < 0,43$ .

W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego odnotowano łącznie 98 zgonów: 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w ryzyku zgonu:  $HR = 0,70$  (95% CI: 0,47; 1,05),  $p = 0,0848$ . Wstępna ocena przeżycia całkowitego została wykonana, gdyż spełnione zostały kryteria wczesnego zakończenia badania w ramach oceny wstępnej IDFS, przy czym także dla analizy OS wyznaczono parametry warunkujące wcześniejsze zakończenie oceny ( $p < 0,000032$  lub  $HR < 0,43$ ) i nie zostały one spełnione. Wśród zgonów, w 2/42 (4,8%) przypadkach z grupy T-DM1 oraz w 3/56 (5,4%) przypadkach z grupy TRA, nie odnotowano nawrotu choroby inwazyjnej przed ich wystąpieniem.

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego *Untch 2019* przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego w podgrupie chorych, u których pierwszym odnotowanym zdarzeniem IDFS były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Takie przerzuty odnotowano u 45 (6,1%) chorych w grupie T-DM1 oraz u 40 (5,4%) chorych w grupie TRA. Wśród tych pacjentek nastąpiło 26 (57,8%) zgonów w grupie T-DM1 oraz 21 (52,5%) w grupie TRA. Mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 12,5 (95% CI: 8,6; 26,6) miesiąca oraz 14,3 (95% CI: 7,6; 29,8). Trzyletnie przeżycie wynosiło 24,2% (95% CI: 5,05%; 43,3%) w grupie T-DM1 oraz 25,4% (95% CI: 6,81%; 44,0%) w grupie TRA. Nie stwierdzono

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu między analizowanymi terapiami w opisywanej podgrupie pacjentek – HR = 1,07 (95% CI: 0,60; 1,91).

### 5.4.6 Ocena jakości życia

W badaniu *KATHERINE* ocenę jakości życia prowadzono w ramach punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentki (z ang. *PROs, patient-reported outcomes*). Jej wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2019*.

Do oceny jakości życia (jako drugorzędowego punktu końcowego) wykorzystano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BR23. Ocenę wykonano wyjściowo, podczas kontroli 1 dnia cyklu 5 i 11, w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia, a następnie po 6 i 12 miesiącach obserwacji. W analizie uwzględniono tylko te pacjentki, dla których dostępny był wynik oceny wyjściowej i przynajmniej 1 oceny w trakcie okresu obserwacji. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Ocena ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia danego aspektu jakości życia według kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| Oceniany punkt końcowy                   | T-DM1, n/N (%) | TRA, n/N (%)   | RR (95% CI)*                           | RD (95% CI)*   |
|--|----------------|----------------|--|--|
| Pełnienie ról społecznych                | 300*/612 (49%) | 262*/640 (41%) | <b>1,20 (1,06; 1,35)</b><br>p = 0,0042 | <b>0,08 (0,03; 0,14)</b><br>NNH = 13 (8; 39)<br>p = 0,0039 |
| Spadek apetytu                           | 233*/612 (38%) | 179*/640 (28%) | <b>1,36 (1,16; 1,60)</b><br>p = 0,0002 | <b>0,10 (0,05; 0,15)</b><br>NNH = 10 (7; 21)<br>p = 0,0001 |
| Zaparcia                                 | 288*/612 (47%) | 243*/640 (38%) | <b>1,24 (1,09; 1,41)</b><br>p = 0,0012 | <b>0,09 (0,04; 0,15)</b><br>NNH = 12 (7; 28)<br>p = 0,0011 |
| Zmęczenie                                | 404*/612 (66%) | 390*/640 (61%) | 1,08 (1,00; 1,18)<br>p = 0,0624        | 0,05 (0,00; 0,10)<br>p = 0,0618                            |
| Nudności/biegunka                        | 239*/612 (39%) | 192*/640 (30%) | <b>1,30 (1,12; 1,52)</b><br>p = 0,0008 | <b>0,09 (0,04; 0,14)</b><br>NNH = 12 (7; 27)<br>p = 0,0007 |
| Zdarzenia niepożądane terapii systemowej | 300*/612 (49%) | 230*/640 (36%) | <b>1,36 (1,20; 1,56)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,13 (0,08; 0,19)</b><br>NNH = 8 (6; 14)<br>p < 0,0001  |

Badacze podali, że nie odnotowali zmiany istotnej klinicznie (czyli zmiany wyniku punktowego kwestionariusza o co najmniej 10 punktów w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych skal. Dla oceny pełnienia ról społecznych, spadku apetytu, zaparcí, nudności/wymiotów, zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych leczenia systemowego odnotowano częstsze

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

klinicznie istotne pogorszenie podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Z wyjątkiem domeny oceniającej zmęczenie, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było istotnie większe w grupie T-DM1 w porównaniu do TRA, o od 20% do 36%. Z kolei w przypadku oceny funkcjonowania, zaznaczono, że zmianę istotną klinicznie obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach terapii.

Autorzy dodali, że średnie wyniki wskazywały na jedynie małe pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej objawów raportowanych przez chore w obu grupach leczenia. Podano także, że ogólny stan zdrowia i funkcjonowania pacjentek utrzymywał się na podobnym poziomie w obu analizowanych grupach przez cały okres leczenia.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowanego leczenia oceniano przed podaniem każdej z dawek leków ocenianych w badaniu oraz w trakcie wizyt przewidzianych w okresie obserwacji. Ocenę czynności lewej komory serca wykonywano w ostatnim tygodniu 2 cyklu leczenia, a następnie co 4 cykle oraz w momencie zakończenia leczenia (jeśli od poprzedniej oceny upłynęło więcej niż 6 tygodni). Po zakończeniu leczenia ocenę wykonywano po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach, a po tym czasie – co roku aż do 5 roku obserwacji.

### 5.5.1 Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem

W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs), odnotowanych w trakcie badania *KATHERINE*.

Tabela 28. AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| AEs    | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*   |
|--------|-------------------|-----------------|---------------------------------|--|
| Ogółem | 731/740 (98,8%)   | 672/720 (93,3%) | 1,06 (1,04; 1,08)<br>p < 0,0001 | 0,05 (0,03; 0,07)<br>NNH = 19 (14; 29)<br>p < 0,0001 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 98,8% pacjentek z grupy T-DM1 oraz 93,3% chorych w grupie TRA. Ryzyko ich wystąpienia było nieznacznie wyższe w grupie T-DM1, a różnice istotne statystycznie: RR = 1,06 (95% CI: 1,04; 1,08), p < 0,0001. Wskaźnik NNH wyniósł 19 (95% CI: 14; 29), co

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

oznacza, że lecząc 19 chorych koniugatem trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabem, możemy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego.

### 5.5.2 Ciężkie (*serious*) AEs

W próbie *KATHERINE* przedstawiono dane o ciężkich (*serious*) zdarzeniach niepożądanych – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Ciężkie AEs, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| AEs     | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                           | RD (95% CI)*  |
|---------|-------------------|-----------------|--|---|
| Ciężkie | 94/740 (12,7%)    | 58/720 (8,1%)   | <b>1,58 (1,16; 2,15)</b><br>p = 0,0041 | <b>0,05 (0,02; 0,08)</b><br>NNH = 22 (13; 66)<br>p = 0,0035 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 12,7% pacjentek z grupy T-DM1 oraz 8,1% chorych w grupie TRA. Ryzyko ich wystąpienia było istotnie, o 58% wyższe w grupie T-DM1: RR = 1,58 (95% CI: 1,16; 2,15), p = 0,0041. Wskaźnik NNH wyniósł 22 (95% CI: 13; 66), co oznacza, że lecząc 22 chorych koniugatem trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabem, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

### 5.5.3 AEs prowadzące do zgonu

Dane z badania *KATHERINE* na temat AEs prowadzących do zgonu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30. AEs prowadzące do zgonu, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| AEs                 | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                    |
|---------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Prowadzące do zgonu | 1/740 (0,1%)      | 0/720 (0,0%)    | 2,92 (0,12; 71,54)<br>p = 0,5116 | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4816 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie T-DM1 odnotowano jeden przypadek zgonu w wyniku zdarzeń niepożądanych. W grupie TRA nie stwierdzono żadnych zgonów wynikających ze zdarzeń niepożądanych. Różnice w częstości występowania zgonu z powodu AEs pomiędzy analizowanymi grupami były nieznamienne, RR = 2,92 (95% CI: 0,12; 71,54), p = 0,5116.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Zdarzenie zakwalifikowane jako AE prowadzące do zgonu w grupie T-DM1 wystąpiło u pacjentki z liczbą płytek krwi wynoszącą 55 000/ $\mu$ l, która w wyniku upadku w domu doznała krwawienia wewnątrzczaszkowego.

### 5.5.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W próbie *KATHERINE* podano także informacje na temat AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Tabela 31. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*

| AEs                                | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                            | RD (95% CI)*   |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|---|--|
| Prowadzące do zakończenia leczenia | 133/740 (18,0%)   | 15/720 (2,1%)   | <b>8,63 (5,11; 14,57)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,16 (0,13; 0,19)</b><br>NNH = 7 (6; 8)<br>p < 0,0001 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było istotnie, prawie 9-krotnie wyższe w grupie T-DM1 niż u pacjentek z grupy TRA: RR = 8,63 (95% CI: 5,11; 14,57), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 6; 8). Do najczęstszych zdarzeń, w wyniku których przerywano terapię w grupie T-DM1, należały: zmniejszona liczba płytek krwi (31 [4,2%] pacjentek), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (19 [2,6%]), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (12 [1,6%]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (11 [1,5%]), obwodowa neuropatia czuciowa (11 [1,5%]) oraz zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca (9 [1,2%]). Jako najczęstsze zdarzenie prowadzące do zakończenia leczenia w grupie TRA badacze podali zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory serca, które odnotowano u 10 (1,4%) pacjentek.

W badaniu zaznaczono również, że spośród 133 pacjentek przerywających przedwcześnie terapię T-DM1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 71 przeszło na leczenie trastuzumabem, a 63 (88,7%) spośród tych pacjentek ukończyło 14 cykli leczenia łącznie lekiem anty-HER2.

### 5.5.5 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej podsumowano zdarzenia niepożądane łącznie, o dowolnym stopniu nasilenia. W głównym tekście publikacji *von Minckwitz 2019* przedstawiono tylko te zdarzenia, które wystąpiły u więcej niż 15% pacjentek w co najmniej jednej z wyodrębnionych grup. Ponieważ w załączniku do tej publikacji przedstawiono informacje o AEs występujących u więcej niż 10% chorych w którejkolwiek z

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

grup, w tabeli poniżej zaprezentowano te właśnie dane, uwzględniające większą liczbę zdarzeń niepożądanych.

Oprócz tego w publikacji podano również informację o zdarzeniach niepożądanych określanych jako zdarzenia kardiologiczne (zdefiniowane jako zgon z przyczyny kardiologicznej lub pojawienie się niewydolności serca stopnia III lub IV według klasyfikacji NYHA, z obniżeniem LVEF o przynajmniej 10 punktów procentowych w stosunku do wartości wyjściowej, do wartości < 50%), dysfunkcji wątroby, zapalenia płuc.

Tabela 32. Poszczególne AEs w dowolnym stopniu nasilenia zarejestrowane u przynajmniej 10% pacjentek, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie KATHERINE.

| AEs  | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*   |
|--|-------------------|-----------------|-----------------------------------|--|
| Zmęczenie  | 366/740 (49,5%)   | 243/720 (33,8%) | 1,47 (1,29; 1,66)<br>p < 0,0001   | 0,16 (0,11; 0,21)<br>NNH = 7 (5; 10)<br>p < 0,0001   |
| Nudności   | 308/740 (41,6%)   | 94/720 (13,1%)  | 3,19 (2,59; 3,92)<br>p < 0,0001   | 0,29 (0,24; 0,33)<br>NNH = 4 (4; 5)<br>p < 0,0001    |
| Zmniejszona liczba płytek krwi                         | 211/740 (28,5%)   | 17/720 (2,4%)   | 12,08 (7,45; 19,58)<br>p < 0,0001 | 0,26 (0,23; 0,30)<br>NNH = 4 (4; 5)<br>p < 0,0001    |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | 210/740 (28,4%)   | 40/720 (5,6%)   | 5,11 (3,70; 7,05)<br>p < 0,0001   | 0,23 (0,19; 0,26)<br>NNH = 5 (4; 6)<br>p < 0,0001    |
| Bóle głowy   | 210/740 (28,4%)   | 122/720 (16,9%) | 1,67 (1,37; 2,04)<br>p < 0,0001   | 0,11 (0,07; 0,16)<br>NNH = 9 (7; 14)<br>p < 0,0001   |
| Bóle stawów  | 192/740 (25,9%)   | 148/720 (20,6%) | 1,26 (1,05; 1,52)<br>p = 0,0153   | 0,05 (0,01; 0,10)<br>NNH = 19 (11; 94)<br>p = 0,0145 |
| Uszkodzenia skóry związane z radioterapią              | 188/740 (25,4%)   | 199/720 (27,6%) | 0,92 (0,77; 1,09)<br>p = 0,3339   | -0,02 (-0,07; 0,02)<br>p = 0,3337                    |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej       | 171/740 (23,1%)   | 41/720 (5,7%)   | 4,06 (2,93; 5,62)<br>p < 0,0001   | 0,17 (0,14; 0,21)<br>NNH = 6 (5; 8)<br>p < 0,0001    |
| Krwawienie z nosa                                      | 159/740 (21,5%)   | 25/720 (3,5%)   | 6,19 (4,11; 9,32)<br>p < 0,0001   | 0,18 (0,15; 0,21)<br>NNH = 6 (5; 7)<br>p < 0,0001    |
| Obwodowa neuropatia czuciowa <sup>^</sup>              | 138/740 (18,6%)   | 50/720 (6,9%)   | 2,69 (1,98; 3,65)<br>p < 0,0001   | 0,12 (0,08; 0,15)<br>NNH = 9 (7; 12)<br>p < 0,0001   |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| AEs   | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                             | RD (95% CI)*  |
|---|-------------------|-----------------|--|---|
| Zaparcia  | 126/740 (17,0%)   | 59/720 (8,2%)   | <b>2,08 (1,55; 2,78)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,09 (0,05; 0,12)</b><br>NNH = 12 (9; 19)<br>p < 0,0001    |
| Bóle mięśni   | 114/740 (15,4%)   | 80/720 (11,1%)  | <b>1,39 (1,06; 1,81)</b><br>p = 0,0164   | <b>0,04 (0,01; 0,08)</b><br>NNH = 24 (13; 122)<br>p = 0,0153  |
| Wymioty   | 108/740 (14,6%)   | 37/720 (5,1%)   | <b>2,84 (1,98; 4,07)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,09 (0,06; 0,12)</b><br>NNH = 11 (9; 16)<br>p < 0,0001    |
| Bezsenna  | 101/740 (13,6%)   | 86/740 (11,9%)  | 1,14 (0,87; 1,49)<br>p = 0,3305          | 0,02 (-0,02; 0,05)<br>p = 0,3294                              |
| Kaszel  | 100/740 (13,5%)   | 86/720 (11,9%)  | 1,13 (0,86; 1,48)<br>p = 0,3691          | 0,02 (-0,02; 0,05)<br>p = 0,3682                              |
| Suchość w ustach                                    | 100/740 (13,5%)   | 9/720 (1,3%)    | <b>10,81 (5,51; 21,22)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,12 (0,10; 0,15)</b><br>NNH = 9 (7; 11)<br>p < 0,0001     |
| Zachorowania grypopodobne (influenza-like illness)  | 100/740 (13,5%)   | 87/720 (12,1%)  | 1,12 (0,86; 1,46)<br>p = 0,4140          | 0,01 (-0,02; 0,05)<br>p = 0,4132                              |
| Uderzenia gorąca                                    | 95/740 (12,8%)    | 146/720 (20,3%) | <b>0,63 (0,50; 0,80)</b><br>p = 0,0002   | <b>-0,07 (-0,11; -0,04)</b><br>NNT = 14 (9; 28)<br>p = 0,0001 |
| Ból   | 93/740 (12,6%)    | 92/720 (12,8%)  | 0,98 (0,75; 1,29)<br>p = 0,9039          | 0,00 (-0,04; 0,03)<br>p = 0,9039                              |
| Biegunka  | 91/740 (12,3%)    | 90/720 (12,5%)  | 0,98 (0,75; 1,29)<br>p = 0,9065          | 0,00 (-0,04; 0,03)<br>p = 0,9065                              |
| Ból kończyn   | 86/740 (11,6%)    | 70/720 (9,7%)   | 1,20 (0,89; 1,61)<br>p = 0,2411          | 0,02 (-0,01; 0,05)<br>p = 0,2394                              |
| Zapalenie jamy ustnej                               | 80/740 (10,8%)    | 27/720 (3,8%)   | <b>2,88 (1,89; 4,41)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,07 (0,04; 0,10)</b><br>NNH = 15 (11; 23)<br>p < 0,0001   |
| Gorączka  | 77/740 (10,4%)    | 29/720 (4,0%)   | <b>2,58 (1,71; 3,91)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,06 (0,04; 0,09)</b><br>NNH = 16 (12; 27)<br>p < 0,0001   |
| Niedokrwistość                                      | 74/740 (10,0%)    | 60/720 (8,3%)   | 1,20 (0,87; 1,66)<br>p = 0,2711          | 0,02 (-0,01; 0,05)<br>p = 0,2694                              |
| Zapalenie płuc                                      | 19/740 (2,6%)     | 6/720 (0,8%)    | <b>3,08 (1,24; 7,67)</b><br>p = 0,0156   | <b>0,02 (0,00; 0,03)</b><br>NNH = 58 (33; 241)<br>p = 0,0100  |
| Popromienne zapalenie płuc <sup>^^</sup>            | 11/740 (1,5%)     | 5/720 (0,7%)    | 2,14 (0,75; 6,13)<br>p = 0,1563          | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1439                               |
| Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby <sup>1</sup> | 2/740 (0,3%)      | 0/720 (0,0%)    | 4,87 (0,23; 101,16)<br>p = 0,3069        | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,2491                               |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| AEs                                   | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                     |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Zdarzenia kardiologiczne <sup>2</sup> | 1/740 (0,1%)      | 4/720 (0,6%)    | 0,24 (0,03; 2,17)<br>p = 0,2056 | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,1725 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w dacie odcięcia danych badacze odnotowali, że 103 na 138 (74,6%) odnotowanych przypadków w grupie T-DM1 ustąpiło;

<sup>^^</sup> w dacie odcięcia danych badacze podali, że wszystkie z nich ustąpiły;

<sup>1,2</sup> zdarzenia dotyczące dysfunkcji wątroby oraz zdarzenia kardiologiczne analizowała niezależna komisja ds. zdarzeń niepożądanych (*independent clinical-events committee*).

Najczęściej obserwowanym AE w obu grupach było zmęczenie, odpowiednio 49,5% u pacjentów leczonych T-DM1 i 33,8% chorych z grupy TRA. Znaczna większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych występowała istotnie częściej podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna: zmęczenie (RR = 1,47 [95% CI: 1,29; 1,66]), nudności (RR = 3,19 [95% CI: 2,59; 3,92]), zmniejszona liczba płytek krwi (RR = 12,08 [95% CI: 7,45; 19,58]), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (RR = 5,11 [95% CI: 3,70; 7,05]), bóle głowy (RR = 1,67 [95% CI: 1,37; 2,04]), bóle stawów (RR = 1,26 [95% CI: 1,05; 1,52]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (RR = 4,06 [95% CI: 2,93; 5,62]), krwawienie z nosa (RR = 6,19 [95% CI: 4,11; 9,32]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 2,69 [95% CI: 1,98; 3,65]), zaparcia (RR = 2,08 [95% CI: 1,55; 2,78]), bóle mięśni (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,81]), wymioty (RR = 2,84 [95% CI: 1,98; 4,07]), suchość w ustach (RR = 10,81 [95% CI: 5,51; 21,22]), zapalenie jamy ustnej (RR = 2,88 [95% CI: 1,89; 4,41]), gorączka (RR = 2,58 [95% CI: 1,71; 3,91]) oraz zapalenie płuc (RR = 3,08 [95% CI: 1,24; 7,67]). Tylko w przypadku uderzeń gorąca stwierdzono, że ich ryzyko wystąpienia jest znamienne mniejsze podczas terapii T-DM1 w porównaniu do trastuzumabu, RR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80).

W doniesieniu konferencyjnym *Untch 2019* przedstawiono poszerzoną analizę wyników, dotyczącą przypadków neuropatii i małopłytkowości. Przed rozpoczęciem badania, częstość występowania neuropatii w obu grupach pacjentek była podobna: 22,7% w grupie T-DM1 oraz 21,4% w grupie TRA. W obu grupach, obecna u pacjentek neuropatia nie miała powiązania ze wzrostem częstości występowania neuropatii obwodowej w trakcie badania – stwierdzono ją z częstością 36,3% w grupie T-DM1 i 17,5% w grupie TRA u pacjentek z wcześniej zdiagnozowaną neuropatią vs 31,1% w grupie T-DM1 oraz 16,8% w grupie TRA u pacjentek bez neuropatii. Stwierdzono jednak związek pomiędzy zdiagnozowaną wcześniej neuropatią a medianą czasu trwania neuropatii obwodowej i dłuższym czasem jej ustąpienia: 352-337 dni (ustąpienie objawów u 66-64% chorych) w podgrupie ze zdiagnozowaną wcześniej neuropatią vs 243-232 dni (ustąpienie objawów u 81-83% chorych) w podgrupie bez neuropatii. Zastosowana wcześniej terapia taksoidem (32% chorych w grupie T-DM1 i 18% pacjentem w grupie TRA było po terapii docetakselem, a 32% w grupie T-DM1 i 17% w grupie TRA po terapii paklitakselem)

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

nie miała wpływu na częstość występowania neuropatii obwodowej. Ponadto, zaobserwowano związek pomiędzy podawanymi wcześniej związkami platyny, a wystąpieniem małopłytkowości u pacjentek w grupie T-DM1 (głównie w stopniu 1-2) – odnotowano ją u 36% pacjentek leczonych wcześniej związkami platyny vs 27% pacjentek ich nie przyjmujących. Jednocześnie, stosowanie we wcześniejszym leczeniu związków platyny nie miało wpływu na medianę czasu trwania małopłytkowości w 3-4 stopniu nasilenia, która wyniosła 33 dni (ustąpienie zdarzenia u 95% chorych) w podgrupie leczonych wcześniej związkami platyny vs 29 dni (ustąpienie zdarzenia u 96% chorych) w podgrupie nie otrzymującej związków platyny.

### 5.5.6 Poszczególne AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$

W publikacji głównej do badania *KATHERINE* przedstawiono informacji o zdarzeniach niepożądanych występujących w przynajmniej 3 stopniu nasilenia ogółem. Oprócz tego, autorzy publikacji wyszczególnili także zdarzenia niepożądane w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 1% pacjentek w którejkolwiek z badanych grup, a także o częstości występowania krwotoku w takim stopniu nasilenia. Dane te prezentuje poniższa tabela.

Tabela 33. AEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$  – poszczególne i ogółem – odnotowane u przynajmniej 1% pacjentek w którejkolwiek z grup, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE*.

| AEs $\geq 3$ stopnia                        | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                              | RD (95% CI)*   |
|---|-------------------|-----------------|---|--|
| Ogółem                                      | 190/740 (25,7%)   | 111/720 (15,4%) | <b>1,67 (1,35; 2,06)</b><br>p < 0,0001    | <b>0,10 (0,06; 0,14)</b><br>NNH = 10 (7; 17)<br>p < 0,0001   |
| Zmniejszona liczba płytek krwi <sup>1</sup> | 42**/740 (5,7%)   | 2/720 (0,3%)    | <b>20,43 (4,96; 84,09)</b><br>p < 0,0001  | <b>0,05 (0,04; 0,07)</b><br>NNH = 19 (15; 28)<br>p < 0,0001  |
| Nadciśnienie                                | 15/740 (2,0%)     | 9/720 (1,3%)    | 1,62 (0,71; 3,68)<br>p = 0,2479           | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,2413                             |
| Uszkodzenia skóry związane z radioterapią   | 10/740 (1,4%)     | 7/720 (1,0%)    | 1,39 (0,53; 3,63)<br>p = 0,5016           | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4986                             |
| Obwodowa neuropatia czuciowa                | 10/740 (1,4%)     | 0/720 (0,0%)    | <b>20,43 (1,20; 348,05)</b><br>p = 0,0370 | <b>0,01 (0,00; 0,02)</b><br>NNH = 74 (45; 209)<br>p = 0,0024 |
| Zmniejszona liczba neutrofilii              | 9/740 (1,2%)      | 5/720 (0,7%)    | 1,75 (0,59; 5,20)<br>p = 0,3129           | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,3044                              |
| Hipokaliemia                                | 9/740 (1,2%)      | 1/720 (0,1%)    | <b>8,76 (1,11; 68,94)</b><br>p = 0,0393   | <b>0,01 (0,00; 0,02)</b><br>NNH = 93 (53; 414)               |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



| AEs $\geq 3$ stopnia | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                                  |
|----------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|---|
|                      |                   |                 |                                  | <b>p = 0,0115</b>                             |
| Zmęczenie            | 8/740 (1,1%)      | 1/720 (0,1%)    | 7,78 (0,98; 62,08)<br>p = 0,0527 | <b>0,01 (0,00; 0,02)</b><br><b>p = 0,0199</b> |
| Niedokrwistość       | 8/740 (1,1%)      | 1/720 (0,1%)    | 7,78 (0,98; 62,08)<br>p = 0,0527 | <b>0,01 (0,00; 0,02)</b><br><b>p = 0,0199</b> |
| Krwotok              | 3*/740 (0,4%)     | 2*/720 (0,3%)   | 1,46 (0,24; 8,71)<br>p = 0,6783  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,6756               |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w Tabeli 3 oraz Tabeli S7 odpowiednio w publikacji głównej *von Minckwitz 2019* i załączniku do niej podano, że zmniejszona liczba płytek krwi w stopniu  $\geq 3$  wystąpiła u 27 (3,6%) chorych, jednak uznano to za błąd badaczy, gdyż zsumowanie poszczególnych kategorii nasilenia tego zdarzenia niepożądane z tych tabel wskazuje, że łącznie zmniejszona liczba płytek krwi wystąpiła u 196 pacjentek, natomiast w obu tych tabelach podano, że liczba pacjentek z tym zdarzeniem bez względu na stopień nasilenia wynosi 211 – wynika z tego, że poprawna jest zatem liczba 42 chorych, u których odnotowano zmniejszoną liczbę płytek krwi w stopniu  $\geq 3$  z Tabeli 2 w publikacji głównej;

<sup>1</sup> w większości zdarzenia wystąpiły tylko w 3 stopniu nasilenia; tylko w przypadku zmniejszonej liczby płytek krwi u 2,0% chorych z grupy T-DM1 oraz 0,1% pacjentek z grupy TRA stwierdzono zmniejszenie liczby płytek krwi w stopniu 4.

Ogółem, zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 1% chorych w którejkolwiek z grup, stwierdzono u większego odsetka chorych leczonych w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TRA, odpowiednio 25,7% vs 15,4%. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było istotnie statystycznie wyższe w przypadku chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna: RR = 1,67 (95% CI: 1,35; 2,06),  $p < 0,0001$ . Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 10 (95% CI: 7; 17), co oznacza, że lecząc 10 chorych koniugatem trastuzumab emtanzyna zamiast trastuzumabem, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia przynajmniej 3, które wystąpiły u przynajmniej 1% pacjentek w którejkolwiek z badanych grup, istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich występowania podczas terapii T-DM1 stwierdzono w przypadku: zmniejszonej liczby płytek krwi – RR = 20,43 (95% CI: 4,96; 84,09),  $p < 0,0001$ , NNH = 19 (95% CI: 15; 28), obwodowej neuropatii czuciowej – RR = 20,43 (95% CI: 1,20; 348,05),  $p = 0,0370$ , NNH = 74 (95% CI: 45; 209) oraz hipokaliemii – RR = 8,76 (95% CI: 1,11; 68,94),  $p = 0,0393$ , NNH = 93 (95% CI: 53; 414). W przypadku pozostałych AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia wymienionych wyżej nie odnotowano istotnych różnic między grupami.

W publikacji głównej *von Minckwitz 2019* oraz w załączniku do niej odnaleziono także informację na temat dodatkowych AEs w 3 stopniu nasilenia, które nie wystąpiły z częstością przynajmniej 1% w którejkolwiek z analizowanych grup. W przypadku żadnego z nich nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania między T-DM1, a TRA. Informacje te zamieszczono w kolejnej tabeli.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 34. Poszczególne AEs w 3 stopniu nasilenia, występujące u mniej niż 1% chorych w analizowanych grupach, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie KATHERINE.

| AEs   | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                     |
|---|-------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Nudności  | 4/740 (0,5%)      | 2/720 (0,3%)    | 1,95 (0,36; 10,59)<br>p = 0,4412  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4306  |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparagininowej | 4/740 (0,5%)      | 2/720 (0,3%)    | 1,95 (0,36; 10,59)<br>p = 0,4412  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4306  |
| Bóle głowy  | 0/740 (0,0%)      | 1/720 (0,1%)    | 0,32 (0,01; 7,95)<br>p = 0,4903   | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,4756 |
| Bóle stawów   | 1/740 (0,1%)      | 0/720 (0,0%)    | 2,92 (0,12; 71,54)<br>p = 0,5116  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4816  |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej      | 3/740 (0,4%)      | 2/720 (0,3%)    | 1,46 (0,24; 8,71)<br>p = 0,6783   | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,6756  |
| Krwawienie z nosa                                     | 0/740 (0,0%)      | 0/720 (0,0%)    | –                                 | –                                |
| Zaparcia  | 1/740 (0,1%)      | 0/720 (0,0%)    | 2,92 (0,12; 71,54)<br>p = 0,5116  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4816  |
| Bóle mięśni   | 3/740 (0,4%)      | 0/720 (0,0%)    | 6,81 (0,35; 131,63)<br>p = 0,2042 | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,1336  |
| Uderzenia gorąca                                      | 0/740 (0,0%)      | 2/720 (0,3%)    | 0,19 (0,01; 4,05)<br>p = 0,2904   | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,2447 |
| Wymioty   | 4/740 (0,5%)      | 2/720 (0,3%)    | 1,95 (0,36; 10,59)<br>p = 0,4412  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4306  |
| Bezsenna  | 0/740 (0,0%)      | 1/720 (0,1%)    | 0,32 (0,01; 7,95)<br>p = 0,4903   | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,4756 |
| Kaszel  | 1/740 (0,1%)      | 0/720 (0,0%)    | 2,92 (0,12; 71,54)<br>p = 0,5116  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4816  |
| Suchość w ustach                                      | 1/740 (0,1%)      | 0/720 (0,0%)    | 2,92 (0,12; 71,54)<br>p = 0,5116  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4816  |
| Zachorowania grypopodobne (influenza-like illness)    | 0/740 (0,0%)      | 1/720 (0,1%)    | 0,32 (0,01; 7,95)<br>p = 0,4903   | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,4756 |
| Ból   | 0/740 (0,0%)      | 0/720 (0,0%)    | –                                 | –                                |
| Biegunka  | 6/740 (0,8%)      | 2/720 (0,3%)    | 2,92 (0,59; 14,41)<br>p = 0,1886  | 0,01 (0,00; 0,01)<br>p = 0,1647  |
| Bóle kończyn  | 0/740 (0,0%)      | 3/720 (0,4%)    | 0,14 (0,01; 2,69)<br>p = 0,1916   | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Zapalenie jamy ustnej                                 | 1/740 (0,1%)      | 1/720 (0,1%)    | 0,97 (0,06; 15,53)<br>p = 0,9845  | 0,00 (0,00; 0,00)<br>p = 0,9845  |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| AEs      | T-DM1,<br>n/N (%) | TRA,<br>n/N (%) | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                    |
|----------|-------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Gorączka | 0/740 (0,0%)      | 0/720 (0,0%)    | 0,97 (0,02; 48,97)<br>p = 0,9891 | 0,00 (0,00; 0,00)<br>p = 1,0000 |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

### 5.5.7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem schematu chemioterapii stosowanego w leczeniu neoadiuwantowym

Dodatkową ocenę ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych podczas terapii T-DM1 oraz kontrolnej (trastuzumabem) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Mano 2019*. Zaprezentowano w nim ocenę bezpieczeństwa w dwóch podgrupach wyróżnionych na podstawie schematu chemioterapii stosowanej w ramach prowadzonej terapii neoadiuwantowej – pacjentek leczonych chemioterapią opartą na antracyklinach oraz chorych nie otrzymujących chemioterapii opartej na antracyklinach. Uzyskane w tych podgrupach wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

#### 5.5.7.1 Ogólna ocena bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zaprezentowano ogólną ocenę bezpieczeństwa (wyróżnione kategorie zdarzeń niepożądanych) w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju chemioterapii zastosowanej w leczeniu neoadiuwantowym – chemioterapii opartej na antracyklinach oraz chemioterapii nie opartej na antracyklinach.

Tabela 35. Ogólna ocena bezpieczeństwa, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE* (doniesienie *Mano 2019*).

| Oceniane zdarzenie                                   | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                           | RD (95% CI)*  |
|--|--------------------|------------------|--|---|
| <b>Terapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin</b> |                    |                  |  |   |
| AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$                     | 125/577 (21,7%)    | 87/549 (15,8%)   | <b>1,37 (1,07; 1,75)</b><br>p = 0,0133 | <b>0,06 (0,01; 0,10)</b><br>NNH = 18 (10; 79)<br>p = 0,0121 |
| Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs                       | 67/577 (11,6%)     | 47/549 (8,6%)    | 1,36 (0,95; 1,93)<br>p = 0,0916        | 0,03 (0,00; 0,07)<br>p = 0,0883                             |
| AEs prowadzące do zgonu                              | 1/577 (0,2%)       | 0/549 (0,0%)     | 2,85 (0,12; 69,93)<br>p = 0,5204       | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p = 0,4839                             |
| AEs prowadzące do zmniejszenia dawki T-DM1           | 67/577 (11,6%)     | 0/549 (0,0%)     | -                                      | -   |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Oceniane zdarzenie                                    | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                             | RD (95% CI)*   |
|---|--------------------|------------------|--|--|
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia                | 101/577 (17,5%)    | 12/549 (2,2%)    | <b>8,01 (4,45; 14,40)</b><br>p < 0,0001  | <b>0,15 (0,12; 0,19)</b><br>NNH = 7 (6; 9)<br>p < 0,0001   |
| <b>Terapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin</b> |                    |                  |  |  |
| AEs w stopniu nasilenia ≥3                            | 65/163 (39,9%)     | 24/171 (14,0%)   | <b>2,84 (1,87; 4,31)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,26 (0,17; 0,35)</b><br>NNH = 4 (3; 6)<br>p < 0,0001   |
| Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs                        | 27/163 (16,6%)     | 11/171 (6,4%)    | <b>2,58 (1,32; 5,02)</b><br>p = 0,0055   | <b>0,10 (0,03; 0,17)</b><br>NNH = 10 (6; 30)<br>p = 0,0034 |
| AEs prowadzące do zgonu                               | 0/163 (0,0%)       | 0/171 (0,0%)     | -  | -  |
| AEs prowadzące do zmniejszenia dawki T-DM1            | 23/163 (14,1%)     | 0/171 (0,0%)     | -  | -  |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia                | 32/163 (19,6%)     | 3/171 (1,8%)     | <b>11,19 (3,49; 35,83)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,18 (0,11; 0,24)</b><br>NNH = 6 (5; 9)<br>p < 0,0001   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥3 oraz AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały istotnie częściej po stronie T-DM1 zarówno w podgrupie chorych otrzymujących w ramach terapii neoadiuwantowej antracykliny, jak i u chorych nie leczonych antracyklinami, przy czym różnice wobec grupy trastuzumabu były liczbowo większe w tej drugiej podgrupie, co wytłumaczono wzrostem częstości występowania małopłytkowości (odpowiednio 4,3% vs 10,4%) i obwodowej neuropatii czuciowej (odpowiednio 0,5% vs 4,3%). Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious*) występowały częściej w grupach otrzymujących T-DM1, ale istotne statystycznie różnice wobec grupy trastuzumabu odnotowano tylko wśród pacjentek otrzymujących wcześniej chemioterapię bez udziału antracyklin: RR = 2,58 (95% CI: 1,32; 5,02), p = 0,0055, NNH = 10 (95% CI: 6; 30). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały rzadko – odnotowano je tylko u 1 (0,2%) pacjentki leczonej T-DM1 z podgrupy chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię opartą na antracyklinach – różnice w ryzyku wystąpienia takich AEs wobec grupy kontrolnej nie były istotne statystycznie. U 11,6% pacjentek z podgrupy otrzymującej antracykliny w ramach terapii neoadiuwantowej oraz u 14,1% pacjentek z podgrupy nie otrzymującej antracyklin w leczeniu neoadiuwantowym odnotowano zdarzenia niepożądane, które skutkowały koniecznością zmniejszenia dawki T-DM1.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

### 5.5.7.2 Wybrane AEs bez względu na stopień nasilenia

W doniesieniu konferencyjnym *Mano 2019* (plakat) przedstawiono wyniki oceny ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem stosowania antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej. Autorzy zaznaczyli, że zaprezentowano AEs wybrane na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa dla T-DM1.

Tabela 36. Wybrane AEs bez względu na stopień nasilenia, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie *KA-THERINE* (doniesienie *Mano 2019*).

| Oceniane zdarzenie  | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                             | RD (95% CI)*  |
|---|--------------------|------------------|--|---|
| <b>Terapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin</b>            |                    |                  |  |   |
| Hepatotoksyczność   | 214/577 (37,1%)    | 53/549 (9,7%)    | <b>3,84 (2,91; 5,07)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,27 (0,23; 0,32)</b><br>NNH = 4 (4; 5)<br>p < 0,0001    |
| Małopłytkowość  | 158/577 (27,4%)    | 12/549 (2,2%)    | <b>12,53 (7,05; 22,27)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,25 (0,21; 0,29)</b><br>NNH = 4 (4; 5)<br>p < 0,0001    |
| Obwodowa neuropatia czuciowa                                    | 185/577 (32,1%)    | 84/549 (15,3%)   | <b>2,10 (1,67; 2,64)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,17 (0,12; 0,22)</b><br>NNH = 6 (5; 9)<br>p < 0,0001    |
| Krwotoki  | 172/577 (29,8%)    | 56/549 (10,2%)   | <b>2,92 (2,21; 3,86)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,20 (0,15; 0,24)</b><br>NNH = 6 (5; 7)<br>p < 0,0001    |
| Reakcje związane z wlewem/nadwrażliwość (typu 1)                | 50/577 (8,7%)      | 19/549 (3,5%)    | <b>2,50 (1,50; 4,19)</b><br>p = 0,0005   | <b>0,05 (0,02; 0,08)</b><br>NNH = 20 (13; 41)<br>p = 0,0002 |
| Reakcje związane z wlewem/nadwrażliwość (objawy)                | 38/577 (6,6%)      | 9/549 (1,6%)     | <b>4,02 (1,96; 8,23)</b><br>p = 0,0001   | <b>0,05 (0,03; 0,07)</b><br>NNH = 21 (14; 38)<br>p < 0,0001 |
| AEs związane z płucami (ang. <i>pulmonary toxicity</i> )        | 10/577 (1,7%)      | 3/549 (0,5%)     | 3,17 (0,88; 11,46)<br>p = 0,0783         | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,0587                             |
| Upośledzenie czynności serca (ang. <i>cardiac dysfunction</i> ) | 19/577 (3,3%)      | 31/549 (5,6%)    | 0,58 (0,33; 1,02)<br>p = 0,0586          | -0,02 (-0,05; 0,00)<br>p = 0,0564                           |
| <b>Terapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin</b>           |                    |                  |  |   |
| Hepatotoksyczność   | 62/163 (38,0%)     | 23/171 (13,5%)   | <b>2,83 (1,84; 4,34)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,25 (0,16; 0,34)</b><br>NNH = 5 (3; 7)<br>p < 0,0001    |
| Małopłytkowość  | 53/163 (32,5%)     | 5/171 (2,9%)     | <b>11,12 (4,56; 27,12)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,30 (0,22; 0,37)</b><br>NNH = 4 (3; 5)<br>p < 0,0001    |
| Obwodowa neuropatia czuciowa                                    | 54/163 (33,1%)     | 38/171 (22,2%)   | <b>1,49 (1,05; 2,13)</b>                 | <b>0,11 (0,01; 0,20)</b><br>NNH = 10 (5; 74)                |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Oceniane zdarzenie  | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*<br><br>p = 0,0276          | RD (95% CI)*<br><br>p = 0,0251                               |
|---|--------------------|------------------|---|--|
| Krwotoki  | 44/163 (27,0%)     | 13/171 (7,6%)    | <b>3,55 (1,99; 6,34)</b><br>p < 0,0001  | <b>0,19 (0,12; 0,27)</b><br>NNH = 6 (4; 9)<br>p < 0,0001     |
| Reakcje związane z wle-<br>wem/nadwrażliwość (typu 1)           | 7/163 (4,3%)       | 0/171 (0,0%)     | 15,73 (0,91; 273,25)<br>p = 0,0585      | <b>0,04 (0,01; 0,08)</b><br>p = 0,0107                       |
| Reakcje związane z wle-<br>wem/nadwrażliwość (objawy)           | 4/163 (2,5%)       | 0/171 (0,0%)     | 9,44 (0,51; 173,95)<br>p = 0,1311       | 0,02 (0,00; 0,05)<br>p = 0,0671                              |
| AEs związane z płucami (ang. <i>pul-<br/>monary toxicity</i> )  | 11/163 (6,7%)      | 3/171 (1,8%)     | <b>3,85 (1,09; 13,54)</b><br>p = 0,0359 | <b>0,05 (0,01; 0,09)</b><br>NNH = 21 (11; 150)<br>p = 0,0236 |
| Upośledzenie czynności serca (ang. <i>cardiac dysfunction</i> ) | 4/163 (2,5%)       | 9/171 (5,3%)     | 0,47 (0,15; 1,48)<br>p = 0,1966         | -0,03 (-0,07; 0,01)<br>p = 0,1797                            |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obserwowane zdarzenia niepożądane występowały częściej wśród chorych otrzymujących T-DM1, z wyjątkiem upośledzenia czynności serca, które zarówno wśród pacjentek otrzymujących antracykliny w ramach terapii neoadiuwantowej, jak i wśród pacjentek nie otrzymujących schematu opartego na antracyklinach występowały rzadziej podczas terapii T-DM1 (różnice nie były jednak istotne wobec grupy kontrolnej). W przypadku większości obserwowanych AEs, różnice były istotne wobec grupy kontrolnej, a największe zwiększenie ryzyka dotyczyło trombocytopenii – było ono ponad 11 razy większe wobec leczenia kontrolnego po zastosowaniu T-DM1 u pacjentek nie otrzymujących wcześniej antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej, oraz niemal 13-krotnie u pacjentek leczonych wcześniej schematem opartym na antracyklinach.

Brak istotnych różnic między grupą T-DM1 oraz kontrolną wśród pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na antracyklinach stwierdzono dla zdarzeń niepożądanych związanych z płucami (ang. *pulmonary toxicity*) oraz w przypadku wspomnianego już upośledzenia czynności serca, natomiast w podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia neoadiuwantowego dla reakcji związanych z wlewnem/nadwrażliwością oraz upośledzenia czynności serca.

### 5.5.7.3 AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$

Informacje o zdarzeniach niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, które odnotowano wśród chorych otrzymujących terapię neoadiuwantową opartą na antracyklinach, jak i wśród chorych nie

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

otrzymujących w ramach terapii neoadiuwantowej leczenia opartego na antracyklinach, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. AEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE* (doniesienie *Mano 2019*).

| Oceniane zdarzenie                                    | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                              | RD (95% CI)*  |
|---|--------------------|------------------|---|---|
| <b>Terapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin</b>  |                    |                  |   |   |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                       | 25/577 (4,3%)      | 2/549 (0,4%)     | <b>11,89 (2,83; 49,97)</b><br>p = 0,0007  | <b>0,04 (0,02; 0,06)</b><br>NNH = 26 (18; 45)<br>p < 0,0001 |
| Nadciśnienie tętnicze                                 | 12/577 (2,1%)      | 5/549 (0,9%)     | 2,28 (0,81; 6,44)<br>p = 0,1185           | 0,01 (0,00; 0,03)<br>p = 0,1041                             |
| Popromienne uszkodzenie skóry                         | 5/577 (0,9%)       | 4/549 (0,7%)     | 1,19 (0,32; 4,41)<br>p = 0,7952           | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,7945                            |
| Obwodowa neuropatia czuciowa                          | 3/577 (0,5%)       | 0/549 (0,0%)     | 6,66 (0,34; 128,66)<br>p = 0,2094         | 0,01 (0,00; 0,01)<br>p = 0,1344                             |
| <b>Terapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin</b> |                    |                  |   |   |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                       | 17/163 (10,4%)     | 0/171 (0,0%)     | <b>36,71 (2,23; 605,44)</b><br>p = 0,0118 | <b>0,10 (0,06; 0,15)</b><br>NNH = 10 (7; 18)<br>p < 0,0001  |
| Nadciśnienie tętnicze                                 | 3/163 (1,8%)       | 4/171 (2,3%)     | 0,79 (0,18; 3,46)<br>p = 0,7511           | 0,00 (-0,04; 0,03)<br>p = 0,7497                            |
| Popromienne uszkodzenie skóry                         | 5/163 (3,1%)       | 3/171 (1,8%)     | 1,75 (0,42; 7,20)<br>p = 0,4390           | 0,01 (-0,02; 0,05)<br>p = 0,4352                            |
| Obwodowa neuropatia czuciowa                          | 7/163 (4,3%)       | 0/171 (0,0%)     | 15,73 (0,91; 273,25)<br>p = 0,0585        | <b>0,04 (0,01; 0,08)</b><br>p = 0,0107                      |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, jedynie zmniejszenie liczby płytek krwi w stopniu nasilenia  $\geq 3$  występowało istotnie częściej po stronie T-DM1, w porównaniu do grupy kontrolnej – w przypadku pozostałych AEs w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami leczenia, zarówno wśród pacjentek otrzymujących antracykliny w ramach terapii neoadiuwantowej, jak i wśród pacjentek, których ich nie otrzymywały w ramach tej terapii.

Wśród pacjentek z podgrupy otrzymującej antracykliny w ramach terapii neoadiuwantowej, ryzyko zmniejszenia liczby płytek krwi w stopniu nasilenia  $\geq 3$  było niemal 12-krotnie wyższe u pacjentek leczonych T-DM1 niż chorych w grupie kontrolnej, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RR = 11,89 (95%CI: 2,83; 49,97), p = 0,0007, NNH = 26 (95% CI: 18; 45). W grupie nie otrzymującej

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

w ramach terapii neoadiuwantowej chemioterapii opartej na antracyklinach ryzyko to było większe (co wynikało z braku zdarzeń po stronie trastuzumabu) – około 37 razy wyższe niż w grupie kontrolnej i istotne statystycznie: RR = 36,71 (95% CI: 2,23; 605,44), p = 0,0118, NNH = 10 (95% CI: 7; 18).

### 5.5.7.4 Kardiologiczne AEs

W tabeli poniżej przedstawiono analizę występowania kardiologicznych AEs w ramach podgrup wyróżnionych względem rodzaju chemioterapii zastosowanej w leczeniu neoadiuwantowym – opartej na antracyklinach, lub nie opartej na antracyklinach.

Tabela 38. Kardiologiczne AEs, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie *KATHERINE* (doniesienie *Mano 2019*).

| Oceniwane zdarzenie  | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                      |
|--|--------------------|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Terapia neoadiuwantowa z udziałem antracyklin</b>   |                    |                  |                                  |                                   |
| AEs kardiologiczne ogółem  | 16/577 (2,8%)      | 23/549 (4,2%)    | 0,66 (0,35; 1,24)<br>p = 0,1973  | -0,01 (-0,04; 0,01)<br>p = 0,1957 |
| Zdarzenia objawowe: NYHA III lub IV i zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF <50%                                | 0/577 (0,0%)       | 3/549 (0,5%)     | 0,14 (0,01; 2,63)<br>p = 0,1865  | -0,01 (-0,01; 0,00)<br>p = 0,1295 |
| Zdarzenia objawowe: objawowe upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LVSD) nie spełniające określonych protokołem zdarzeń kardiologicznych (NYHA II) | 6/577 (1,0%)       | 8/549 (1,5%)     | 0,71 (0,25; 2,04)<br>p = 0,5296  | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,5292  |
| Zdarzenia bezobjawowe: potwierdzone zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF <50%                                  | 4/577 (0,7%)       | 5/549 (0,9%)     | 0,76 (0,21; 2,82)<br>p = 0,6830  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,6830  |
| Zdarzenia bezobjawowe: niepotwierdzone zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF <50%                               | 6/577 (1,0%)       | 8/549 (1,5%)     | 0,71 (0,25; 2,04)<br>p = 0,5296  | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,5292  |
| <b>Terapia neoadiuwantowa bez udziału antracyklin</b>  |                    |                  |                                  |                                   |
| AEs kardiologiczne ogółem  | 3/163 (1,8%)       | 4/171 (2,3%)     | 0,79 (0,18; 3,46)<br>p = 0,7511  | 0,00 (-0,04; 0,03)<br>p = 0,7497  |
| Zdarzenia objawowe: NYHA III lub IV i zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF <50%                                | 1/163 (0,6%)       | 0/171 (0,0%)     | 3,15 (0,13; 76,68)<br>p = 0,4817 | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,4700  |
| Zdarzenia objawowe: objawowe upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (LVSD) nie spełniające określonych protokołem zdarzeń kardiologicznych (NYHA II) | 0/163 (0,0%)       | 1/171 (0,6%)     | 0,35 (0,01; 8,52)<br>p = 0,5189  | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,4808 |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



| Oceniane zdarzenie   | T-DM1,<br>n/N (%*) | TRA,<br>n/N (%*) | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                      |
|--|--------------------|------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Zdarzenia bezobjawowe: potwierdzone zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$    | 0/163 (0,0%)       | 1/171 (0,6%)     | 0,35 (0,01; 8,52)<br>p = 0,5189 | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,4808 |
| Zdarzenia bezobjawowe: niepotwierdzone zmniejszenie LVEF $\geq 10$ punktów procentowych od wartości wyjściowej, do LVEF $< 50\%$ | 2/163 (1,2%)       | 2/171 (1,2%)     | 1,05 (0,15; 7,36)<br>p = 0,9616 | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p = 0,9616  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kardiologiczne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i odnotowano je u 2,8% vs 4,2% chorych w podgrupie otrzymującej w ramach terapii neoadiuwantowej antracykliny oraz u 1,8% vs 2,3% chorych z podgrupy nie otrzymującej antracyklin w ramach terapii neoadiuwantowej – w obu przypadkach różnice między grupami nie były istotne, podobnie jak dla każdego z porównań przeprowadzonego dla poszczególnych rodzajów kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

## 6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Kadcyła (*ChPL Kadcyła 2019*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna oceniono w badaniach klinicznych u 2 611 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 2 611 pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna, przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe (SOC) oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych (SOC) częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 39. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentek leczonych T-DM1 (ChPL Kadcyła 2019).

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo częste   | Częste  | Niezbyt częste  |
|--|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zakażenie układu moczowego  |   |   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Małopłytkowość<br>Niedokrwistość  | Neutropenia<br>Leukopenia   |   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |   | Nadwrażliwość na produkt leczniczy  |   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            |   | Hipokaliemia  |   |
| Zaburzenia psychiczne  | Bezsensowność   |   |   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Neuropatia obwodowa<br>Ból głowy  | Zawroty głowy<br>Zaburzenia smaku<br>Zaburzenia pamięci   |   |
| Zaburzenia oka   |   | Zespół suchego oka<br>Zapalenie spojówek<br>Zaburzenia widzenia<br>Zwiększone łzawienie           |   |
| Zaburzenia serca   |   | Dysfunkcja lewej komory   |   |
| Zaburzenia naczyniowe  | Krwawienia  | Nadciśnienie tętnicze   |   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa<br>Kaszel<br>Duszność   |   | Śródmiąższowe zapalenie płuc (ILD)  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Zapalenie jamy ustnej<br>Biegunka<br>Wymioty<br>Nudności<br>Zaparcia<br>Suchość w jamie ustnej<br>Ból brzucha | Niestrawność<br>Krwawienie dziąseł  |   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Zwiększenie aktywności aminotransferaz  | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi     | Hepatotoksyczność<br>Niewydolność wątroby<br>Guzowaty przerost regeneracyjny<br>Nadciśnienie wrotne |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |   | Wysypka<br>Świąd skóry<br>Łysienie<br>Zaburzenia paznokci<br>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa |   |

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo częste  | Częste                       | Niezbyt częste                          |
|---|--|------------------------------|---|
|   |  | Pokrzywka                    |   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśniowo-szkieletowe<br>Bóle stawów<br>Bóle mięśni |                              |   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku  | Zmęczenie<br>Gorączka<br>Osłabienie                      | Obrzęki obwodowe<br>Dreszcze | Wynaczynienie w miejscu iniekcji        |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         |  | Reakcje związane z wlewem    | Zapalenie płuc spowodowane radioterapią |

W powyższej tabeli przedstawiono zbiorcze dane z całego okresu leczenia w badaniach z MBC (N = 1871; mediana liczby cykli leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna wyniosła 10) oraz w badaniu *KATHERINE* (N=740; mediana liczby cykli leczenia wyniosła 14).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Małopłytkowość

Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi), wystąpiła u 24,9 % pacjentów z MBC w badaniach klinicznych z koniugatem trastuzumab emtanzyna i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (2,6%). W badaniach klinicznych dotyczących koniugatu trastuzumab emtanzyna małopłytkowość zgłoszono u 28,5% pacjentów z MBC, przy czym było to najczęściej zgłaszane działanie niepożądane wszystkich stopni oraz stopnia  $\geq 3$ . jak również było to najczęstsze działanie niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (4,2%), tymczasowego przerwania leczenia i zmniejszenia dawki. U większości pacjentów małopłytkowość wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia ( $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ ) osiągając nadir w 8. dobie i zazwyczaj dochodziło do zmniejszenia stopnia nasilenia do 0 lub 1. ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ) przed podaniem następnej dawki. W badaniach klinicznych częstość oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niezależnie od rasy częstość występowania działań w stopniu 3. lub 4. ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ) wyniosła 8,7% u pacjentów z MBC poddanych terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna oraz 5,7% u pacjentów z EBC.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Krwotok

W badaniach klinicznych dotyczących koniugatu trastuzumab emtanzyna zdarzenia związane z krwotokiem zgłoszono u 34,8% pacjentów z MBC. Częstość występowania ciężkich przypadków zdarzeń krwotocznych (stopnia  $\geq 3$ .) wynosiła 2,2%. Zdarzenia krwotoczne zgłoszono u 29% pacjentów z EBC, a częstość występowania ciężkich przypadków zdarzeń krwotocznych (stopnia  $\geq 3$ .) wynosiła 0,4%, w tym jedno zdarzenie stopnia 5. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni także leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Zarówno w przypadku MBC, jak i EBC obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem.

## Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AspAT/AlAT)

W badaniach klinicznych podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1. – 4.) (patrz punkt 4.4), które było na ogół przemijające. Obserwowano kumulacyjny efekt koniugatu trastuzumab emtanzyna na aminotransferazy, który zazwyczaj ustępował po zakończeniu leczenia. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 24,2 % pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z MBC. Zwiększenie stężenia aminotransferaz AspAT i AlAT w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 4,2% i 2,7 % pacjentów z MBC; najczęściej powikłanie to występowało w pierwszych cyklach (1.-6.). Zwiększenie aktywności aminotransferaz zgłaszano u 32,4% pacjentów z EBC. Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych stopnia 3. i 4. zgłaszano u 1,5% pacjentów z EBC. Ogólnie, nie stwierdzono zwiększenia niepoważnych u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu  $\geq 3$ .; kolejne pomiary aktywności aminotransferaz były mniejsze pozwalając na pozostanie chorego w badaniu i kontynuowanie terapii w tej samej lub zredukowanej dawce. Nie obserwowano związku między ekspozycją na koniugat trastuzumab emtanzyna (AUC), maksymalnym stężeniem koniugatu trastuzumab emtanzyna w surowicy ( $C_{max}$ ), całkowitą ekspozycją na trastuzumab (AUC) lub maksymalnym stężeniem ( $C_{max}$ ) DM1, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

## Dysfunkcja lewej komory

Dysfunkcję lewej komory stwierdzono u 2,2% pacjentów z MBC biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna. W większości przypadków zmniejszenie LVEF było bezobjawowe w stopniu 1. lub 2. Toksyczność w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 0,4% pacjentów

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

z MBC. Dysfunkcja lewej komory wystąpiła u 3,0% pacjentów z EBC, przy czym u 0,5% pacjentów była to dysfunkcja stopnia 3. lub 4. Zaleca się dodatkowo monitorować pacjentów z LVEF  $\leq$  45%.

### Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa, głównie stopnia 1. i w większości czuciowa, była obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących koniugatu trastuzumab emtanzyna. U pacjentów z MBC ogólna częstość występowania neuropatii obwodowej wynosiła 29,0% oraz 8,6% w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq$  2. U pacjentów z EBC ogólna częstość występowania wynosiła 32,3% i 10,3% w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq$  2.

### Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z wlewem charakteryzują się wystąpieniem jednego lub więcej z objawów: zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, duszności, niskiego ciśnienia tętniczego, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli i tachykardii. Reakcje związane z infuzją stwierdzono u 4,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z MBC z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna, w tym zgłoszono sześć przypadków nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 1,6% pacjentów z EBC, przy czym nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3. lub 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano zależności pomiędzy dawką produktu leczniczego a wystąpieniem powikłania.

### Reakcje nadwrażliwości

Nadwrażliwość wystąpiła u 2,6% pacjentów z MBC leczonych w badaniach klinicznych z koniugatem trastuzumab emtanzyna, z jednym przypadkiem toksyczności 3. i jednym przypadkiem 4. stopnia. Nadwrażliwość zgłoszono u 2,7% pacjentów z EBC, przy czym zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 0,4% pacjentów. Większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała po zakończeniu leczenia.

## Immunogenność

W wyniku stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna, tak jak w przypadku stosowania wszystkich leków będących produktami białkowymi, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji immunologicznej. Zbadano 1243 pacjentów biorących udział w siedmiu badaniach klinicznych w wielu punktach czasowych, aby określić obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA) skierowanych przeciw koniugatowi trastuzumab emtanzyna. U 5,1% (63/1243) pacjentów po podaniu koniugatu trastuzumab emtanzyna stwierdzono pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciw koniugatowi trastuzumab emtanzyna w jednym lub więcej punktów czasowych. W badaniach fazy I i fazy II 6,4% (24/376) pacjentów uzyskało dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna. W badaniu *EMILIA* (TDM4370g/BO21977) 5,2% (24/466) pacjentów uzyskało dodatni wynik testów na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna, a u 13 z nich stwierdzono również obecność przeciwciał neutralizujących. W badaniu *KATHERINE* (BO27938) u 3,7% (15/401) pacjentów odnotowano dodatni wynik badań na obecność przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna, z czego 5 pacjentów uzyskało także dodatni wynik na obecność przeciwciał neutralizujących. Ze względu na małą częstość występowania ADA, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu przeciwciał przeciwko koniugatowi trastuzumab emtanzyna na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność koniugatu trastuzumab emtanzyna.

## Podanie pozanaczyniowe

W badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowano reakcje po wynacznieniu. Były one zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i obejmowały zmiany pod postacią rumienia, tkliwości, podrażnienia skóry, bólu lub obrzęku w miejscu wkłucia. Reakcje te częściej obserwowano w ciągu 24 godzin od podania wlewu. Nie ustalono do tej pory swoistego leczenia w przypadku wynacznienia koniugatu trastuzumab emtanzyna.

## Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W dwóch kolejnych tabelach przedstawiono zestawienie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych zaobserwowanych u pacjentów leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977/*EMILIA* i w badaniu BO27938/*KATHERINE*.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 40. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977/EMILIA (ChPL Kadcyła 2019).

| Parametr                     | Trastuzumab emtanzyna (N = 490) |                |                |
|------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|
|                              | Wszystkie stopnie łącznie (%)   | Stopień 3. (%) | Stopień 4. (%) |
| <b>Wątrobowe</b>             |                                 |                |                |
| Hiperbilirubinemia           | 21                              | <1             | 0              |
| Zwiększenie aktywności AspAT | 98                              | 8              | <1             |
| Zwiększenie aktywności AlAT  | 82                              | 5              | <1             |
| <b>Hematologiczne</b>        |                                 |                |                |
| Małopłytkowość               | 85                              | 14             | 3              |
| Niedokrwistość               | 63                              | 5              | 1              |
| Neutropenia                  | 41                              | 4              | <1             |
| <b>Potas</b>                 |                                 |                |                |
| Hipokaliemia                 | 35                              | 3              | <1             |

Tabela 41. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym BO27938/KATHERINE (ChPL Kadcyła 2019).

| Parametr                     | Trastuzumab emtanzyna (N = 740) |                |                |
|------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|
|                              | Wszystkie stopnie łącznie (%)   | Stopień 3. (%) | Stopień 4. (%) |
| <b>Wątrobowe</b>             |                                 |                |                |
| Hiperbilirubinemia           | 11                              | 0              | 0              |
| Zwiększenie aktywności AspAT | 79                              | <1             | 0              |
| Zwiększenie aktywności AlAT  | 55                              | <1             | 0              |
| <b>Hematologiczne</b>        |                                 |                |                |
| Małopłytkowość               | 51                              | 4              | 2              |
| Niedokrwistość               | 31                              | 1              | 0              |
| Neutropenia                  | 24                              | 1              | 0              |
| <b>Potas</b>                 |                                 |                |                |
| Hipokaliemia                 | 26                              | 2              | <1             |

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Kadcyła, zawierającego koniugat trastuzumab emtanzyna, w terapii chorych na wczesnego, inwazyjnego raka piersi z ekspresją genu HER2, 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*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA), do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, związanych z podaniem leku Kadcyła (występujących u ponad 25% pacjentek) należały: nudności, zmęczenie i bóle głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: krwawienia, gorączkę, duszności, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, bóle brzucha oraz wymioty (EMA 2020).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 2407 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 671; 27,9%), zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 494; 20,5%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 436; 18,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 425; 17,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 381; 15,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 370; 15,4%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 337; 14,0%) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n = 256; 10,6%) (EudraVigilance 2020).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „Highlights Of Prescribing Information” dotyczącym produktu Kadcyła w rozdziale „Warnings And Precautions” podano, że u pacjentów nim leczonych wystąpiła hepatotoksyczność, niewydolność wątroby oraz zgony i zalecono konieczność monitorowania czynności wątroby przez rozpoczęciem terapii i każdą dawką leku. Wskazano również, że lek może prowadzić do zmniejszenia LVEF i doradzono ocenę tego parametru przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku tych zdarzeń niepożądanych zalecono modyfikację dawki, czasowe przerwanie lub całkowite zaprzestanie leczenia. Zwrócono także uwagę na możliwość uszkodzenia zarodka i płodu, zalecając poinformowanie pacjenta o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Podano też, że u pacjentów z rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapaleniem płuc oraz u chorych z popromiennym zapaleniem płuc leczonych adiuwantowo, które występuje w stopniu 2. lub 3. i nie odpowiada na standardowe leczenie, należy trwale odstawić produkt Kadcyła. Z kolei w przypadku reakcji związanych z infuzją oraz nadwrażliwości zalecono spowolnienie infuzji lub jej przerwanie i zastosowanie odpowiednich leków. W przypadku reakcji związanej z infuzją zagrażającej życiu konieczne jest trwałe odstawienie produktu Kadcyła. Wspomniano również o tym, że w badaniach klinicznych wystąpiły śmiertelne przypadki krwotoku u chorych bez zidentyfikowanych czynników ryzyka, a także u pacjentów z małopłytkowością oraz leczonych przeciwzakrzepowo i przeciwplatekownie – zalecono ostrożność i dodatkowe monitorowanie w przypadku takich chorych. Oprócz tego zalecono monitorowanie liczby płytek krwi przed każdą dawką omawianego leku i wprowadzanie w razie potrzeby niezbędnych modyfikacji dawkowania, a także wskazano na konieczność monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych neurotoksyczności – w razie wystąpienia neuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia nasilenia wskazane jest tymczasowe przerwanie podawania produktu Kadcyła. We wspomnianym dokumencie podano także, że podczas stosowania produktu leczniczego Kadcyła, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ponad 25% pacjentek) były: zmęczenie, nudności, zwiększona aktywność aminotransferaz, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwawienia, małopłytkowość, bóle głowy, neuropatia obwodowa oraz bóle stawów (FDA 2020).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2019 r.) odnotowano łącznie 3559 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 2973 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 559 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Kadcyła, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1404; 39,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 720; 20,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 698; 19,6%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 676; 19,0%), zdarzenia wymagające dodatko-

wych badań diagnostycznych (n = 673; 18,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 581; 16,3%) oraz zarażenia i zakażenia (n = 579; 16,3%) (FDA 2020a).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 4053 chorych, którym podawano lek Kadcyła. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1441; 35,6%), zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 745; 18,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 649; 16,0%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 634; 15,6%), zaburzenia układu nerwowego (n = 633; 15,6%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 619; 15,3%) (*WHO-UMC 2020*).

Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.

## 8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających koniugat trastuzumab emtanzyna w monoterapii, w leczeniu adiuwantowym chorych z rozpoznaniem raka piersi HER2+, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W polu wyszukiwania wpisano kwerendę (trastuzumab emtansine OR kadcyla OR T-DM1) AND (breast cancer) AND (adjuvant OR adjuvant). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 07.01.2020 r. i otrzymano 13 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 97 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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 pacjentów 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*).

Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Badania w toku oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł  | Metodyka/cel  | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja   |
|-----------------------|--|---|---|
| NCT03587740           | ATOP TRIAL: Adjuvant Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Older Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer              | <b>Metodyka:</b> badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia ( <i>open label</i> )<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz długoterminowych korzyści stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna jako możliwego sposobu leczenia adiuwantowego raka piersi HER2+ u osób starszych (≥ 60 lat)  | <b>Data rozpoczęcia:</b> 22 sierpień 2018 r.<br><b>Data zakończenia:</b> 31 styczeń 2025 r.<br><b>Sponsor:</b> Dana-Farber Cancer Institute<br><b>Liczba uczestników:</b> 82<br><b>Status:</b> w trakcie rekrutacji |
| NCT01853748           | A Randomized Phase II Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT Trial) | <b>Metodyka:</b> badanie randomizowane II fazy, bez zaślepienia ( <i>open label</i> ), przeprowadzone w układzie równoległym<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna w porównaniu z paklitakselem w połączeniu z trastuzumabem w ramach leczenia adiuwantowego chorych z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi HER2+ | <b>Data rozpoczęcia:</b> maj 2013<br><b>Data zakończenia:</b> grudzień 2021<br><b>Sponsor:</b> Dana-Farber Cancer Institute<br><b>Liczba uczestników:</b> 512<br><b>Status:</b> aktywny, aktualnie nie rekrutuje    |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Numer identyfikacyjny | Tytuł  | Metodyka/cel  | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja  |
|-----------------------|--|---|--|
| NCT01904903           | SAFE-HEaRt: A Pilot Study Assessing the Cardiac SAFETY of HER2 Targeted Therapy in Patients With HER2 Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function | <p><b>Metodyka:</b> badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia (<i>open label</i>)</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa kardiologicznego terapii anty-HER2u chorych na wczesnego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi z łagodną dysfunkcją serca, leczonych trastuzumabem, pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem lub koniugatem trastuzumab emtanzyna</p> | <p><b>Data rozpoczęcia:</b> październik 2013</p> <p><b>Data zakończenia:</b> marzec 2019</p> <p><b>Sponsor:</b> Washington Hospital Center</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 30</p> <p><b>Status:</b> aktywny, aktualnie nie rekrutuje</p> |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## 9 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania wtórnego, które spełniałoby kryteria włączenia.

### Koniugat trastuzumab emtanzyna vs trastuzumab – badania z randomizacją

---

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, porównujące trastuzumab emtanzyny versus trastuzumab w leczeniu adiuwantowym – *KATHERINE* (von Minckwitz 2019). Uwzględniono także doniesienia konferencyjne: *Schneeweiss 2019* (wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentki [PROs]), *Untch 2019* (wyniki poszerzonej analizy zdarzeń niepożądanych) oraz *Mano 2019* (analiza w dodatkowych podgrupach, nieujętych w głównej publikacji, oraz dodatkowe wyniki analiz w podgrupach). Do badania *KATHERINE* włączano pacjentki (743 vs 743 osób, T-DM1 vs TRA) z potwierdzonym histologicznie, nieprzerzutowym, inwazyjnym pierwotnym rakiem piersi z ekspresją receptora HER2, z obecnością choroby resztkowej (w materiale patologicznym pochodzącym z piersi lub pachowych węzłów chłonnych) po terapii neoadiuwantowej obejmującej trastuzumab i taksoid oraz po radykalnym zabiegu chirurgicznym. Dozwolono także stosowanie w ramach terapii neoadiuwantowej antracyklin oraz leków alkilujących (według lokalnych standardów danego ośrodka) oraz dodatkowych leków anty-HER2. Status sprawności chorych powinien wynosić 0 lub 1 według ECOG.

W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive-disease-free survival*), które definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: nawrót inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, nawrót miejscowy lub regionalny inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, wystąpienie inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie, nawrót odległy lub zgon z dowolnej przyczyny. Jako dodatkowe punkty końcowe wyróżniono: IDFS zdefiniowany jak powyżej, poszerzony o uwzględnienie jako zdarzenia drugiego pierwotnego nowotworu niebędącego rakiem piersi; przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) do definicji którego włączano także nieinwazyjnego raka piersi; przeżycie całkowite (OS); przeżycie bez wznowy odległej (DRFS, ang. *distant recurrence-free survival*); jakość życia oraz bezpieczeństwo.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Skuteczność kliniczna

### Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

W okresie obserwacji o medianie 41,4 miesiąca w grupie koniugatu trastuzumab emtanzyna (T-DM1) oraz 40,9 miesiąca w grupie trastuzumabu odnotowano odpowiednio 91 (12,2%) oraz 165 (22,2%) zdarzeń, a ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej istotnie niższe w danym punkcie czasowym w grupie T-DM1: HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64),  $p < 0,001$ . Trzyletnie IDFS wyniosło 88,3% w grupie T-DM1 oraz 77,0% w grupie TRA. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami choroby inwazyjnej były odległe nawroty choroby (10,5% vs 15,9%) oraz nawroty miejscowe lub regionalne (1,1% vs 4,6%). Pierwsze zdarzenie w postaci nawrotu choroby inwazyjnej w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono u 45 (6,1%) chorych w grupie T-DM1 oraz 40 (5,4%) chorych w grupie TRA.

We wszystkich podgrupach odnotowano spójnie zmniejszenie ryzyka IDFS w grupie w grupie T-DM1 w porównaniu do pacjentek w grupie TRA. W niektórych podgrupach ze względu na zmniejszenie mocy statystycznej oceny wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej, ale były zbliżone liczbowo do oceny w populacji ITT.

### Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja)

W grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna odnotowano 95 (12,8%) zdarzeń spełniających kryteria poszerzonej definicji IDFS oraz 167 (22,5%) w grupie przyjmującej trastuzumab; ich ryzyko było znamienne niższe w danym punkcie czasowym w grupie T-DM1: HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,66). Trzyletnie przeżycie wolne od choroby inwazyjnej było większe u chorych w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna w porównaniu do grupy chorych przyjmujących trastuzumab: 87,7% (85,2%; 90,2%) vs 76,9% (73,7%; 80,1%).

### Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Ryzyko wystąpienia zdarzenia DFS w danym punkcie czasowym było istotnie niższe u pacjentek w grupie T-DM1 niż u pacjentek w grupie TRA – 98 (13,2%) vs 167 (22,5%): HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68). Trzyletnie przeżycie wolne od choroby u chorych w grupie przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna wyniosło 87,4% (95% CI: 84,9; 89,9), a w grupie chorych przyjmujących trastuzumab 76,9% (95% CI: 73,6%; 80,1%).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

### Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)

Ryzyko wznowy odległej w danym punkcie czasowym było istotnie niższe w grupie chorych przyjmującej koniugat trastuzumab emtanzyna w porównaniu do przyjmujących trastuzumab – 78 (10,5%) vs 121 (16,3%), HR = 0,60 (95% CI: 0,45, 0,79). Trzyletnie przeżycie bez wznowy odległej wyniosło 89,7% (95% CI: 87,4%; 92,0%) oraz 83,0% (95% CI: 80,1%; 85,9%), odpowiednio w grupach T-DM1 i TRA.

### Przeżycie całkowite (OS)

W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* odnotowano łącznie 98 zgonów – 42 (5,7%) w grupie T-DM1 oraz 56 (7,5%) w grupie TRA. Wyniki choć liczbowo wskazywały na korzyść koniugatu trastuzumab emtanzyna nie osiągnęły znaczenia statystycznego: HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,05), p = 0,0848.

W dodatkowej analizie z doniesienia konferencyjnego *Untch 2019* przedstawiającej ocenę przeżycia wśród chorych, u których pierwszym zdarzeniem nawrotu choroby inwazyjnej był nawrót do OUN, również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami – HR = 1,07 (95% CI: 0,60; 1,91).

### Jakość życia

Badacze podali, że nie odnotowali zmiany istotnej klinicznie (czyli zmiany wyniku punktowego kwestionariusza o co najmniej 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej) dla średniej punktacji wykorzystanych skal. Dla oceny pełnienia ról społecznych, spadku apetytu, zaparć, nudności/wymiotów, zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych leczenia systemowego odnotowano częstsze klinicznie istotne pogorszenie podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna. Z wyjątkiem domeny oceniającej zmęczenie, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia było istotnie większe w grupie T-DM1 w porównaniu do TRA, o od 20% do 36%. Z kolei w przypadku oceny funkcjonowania, zaznaczono, że zmianę istotną klinicznie obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach terapii. Podkreślono, że ogólny stan zdrowia i funkcjonowania pacjentek utrzymywał się na podobnym poziomie w obu analizowanych grupach przez cały okres leczenia.

## Bezpieczeństwo

W badaniu *KATHERINE* częstość zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie wyższa podczas terapii T-DM1 w odniesieniu do leczenia TRA, RR = 1,06 (95% CI: 1,04; 1,08), p < 0,0001. Podobnie znamienne

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



różnice na niekorzyść koniugatu trastuzumab emtanzyna odnotowano w przypadku ciężkich AEs i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, odpowiednio RR = 1,58 (95% CI: 1,16; 2,15),  $p = 0,0041$  i RR = 8,63 (95% CI: 5,11; 14,57),  $p < 0,0001$ . Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Znaczne część odnotowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych występowała istotnie częściej podczas terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w porównaniu do trastuzumabu. Były to zmęczenie (RR = 1,47 [95% CI: 1,29; 1,66]), nudności (RR = 3,19 [95% CI: 2,59; 3,92]), zmniejszona liczba płytek krwi (RR = 12,08 [95% CI: 7,45; 19,58]), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (RR = 5,11 [95% CI: 3,70; 7,05]), bóle głowy (RR = 1,67 [95% CI: 1,37; 2,04]), bóle stawów (RR = 1,26 [95% CI: 1,05; 1,52]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (RR = 4,06 [95% CI: 2,93; 5,62]), krwawienie z nosa (RR = 6,19 [95% CI: 4,11; 9,32]), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 2,69 [95% CI: 1,98; 3,65]), zaparcia (RR = 2,08 [95% CI: 1,55; 2,78]), bóle mięśni (RR = 1,39 [95% CI: 1,06; 1,81]), wymioty (RR = 2,84 [95% CI: 1,98; 4,07]), suchość w ustach (RR = 10,81 [95% CI: 5,51; 21,22]), zapalenie jamy ustnej (RR = 2,88 [95% CI: 1,89; 4,41]), gorączka (RR = 2,58 [95% CI: 1,71; 3,91]) oraz zapalenie płuc (RR = 3,08 [95% CI: 1,24; 7,67]). Tylko w przypadku uderzeń gorąca stwierdzono ich ryzyko wystąpienia jest znamienne mniejsze podczas terapii T-DM1 w porównaniu do trastuzumabu, RR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80).

Zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 1% chorych w którejkolwiek z grup, stwierdzono u większego odsetka chorych leczonych w grupie TDM-1 w porównaniu do grupy TRA, odpowiednio 25,7% vs 15,4%. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było istotnie statystycznie wyższe w przypadku chorych leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna: RR = 1,67 (95% CI: 1,35; 2,06),  $p < 0,0001$ . W przypadku poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich występowania podczas terapii T-DM1 stwierdzono w przypadku: zmniejszonej liczby płytek krwi – RR = 20,43 (95% CI: 4,96; 84,09),  $p < 0,0001$ , obwodowej neuropatii czuciowej – RR = 20,43 (95% CI: 1,20; 348,05),  $p = 0,0370$  oraz hipokaliemii – RR = 8,76 (95% CI: 1,11; 68,94),  $p = 0,0393$ .

## 10 Dyskusja

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2* (HER2-dodatni rak piersi) jest podtypem nowotworu piersi o bardziej agresywnym przebiegu klinicznym oraz gorszym rokowaniu, który stanowi około 15%-20% wszystkich przypadków raka piersi (*Debiasi 2018, Brandao 2018*). W przypadku pacjentek z guzem we wczesnym stadium zaawansowania, wprowadzenie do terapii okołoperacyjnej trastuzumabu (leku anty-HER2) istotnie wydłużyło okres bez wznowy choroby względem dotychczas stosowanej samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego – niemniej, duża część (około 30%) pacjentek wciąż doświadcza wznowy nowotworu (*APD Kadcyła 2020*). Wnioskowany program leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna adresowany jest do adresowany chorych, u których po standardowym leczeniu neoadiuwantowym, obejmującym taksoid i lek anty-HER2, raport patomorfologiczny dokumentuje obecność resztkowego raka naciekającego w piersi i/lub przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (tj. inwazyjnej choroby resztkowej; ang. *invasive residual disease*). Jak wskazują wyniki metaanaliz oraz badań pierwotnych, pacjentki, u których stwierdzono inwazyjną chorobę resztkową są obciążone istotnie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej – pCR; z ang. *pathologic Complete Response*) (*APD Kadcyła 2020*).

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem lek-przeciwciała, tj. stanowi połączenie dwóch części (trastuzumab + chemioterapeutyk), które zachowując wszystkie zalety przeciwciała monoklonalnego anty-HER2 (trastuzumabu) pozwala dodatkowo precyzyjnie dostarczyć silny lek cytotoksyczny (DM1) do komórek wykazujących nadekspresję receptora HER2. Niniejsza analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania adiuwantowej terapii z wykorzystaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna, w porównaniu do standardowej terapii pooperacyjnej trastuzumabem, wśród pacjentek kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.

Odnaleziono jedno badanie oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna w ramach terapii adiuwantowej chorych z rozpoznaniem wczesnego, inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego – randomizowaną próbę kliniczną *KATHERINE*. W badaniu tym porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna względem trastuzumabu, stosowanych jako terapię adiuwantową u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi, które po leczeniu neoadiuwantowym opartym na lekach anty-HER2 (trastuzumabie i ewentualnie dodatkowym leku anty-HER2) oraz chemioterapii z udziałem taksoidu nie uzyskały całkowitej odpowiedzi patologicznej po zabiegu chirurgicznym. Głów-

nym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas wolny od nawrotu choroby inwazyjnej (IDFS), który jest często stosowanym punktem końcowym w badaniach prowadzonych wśród pacjentek z wczesnym rakiem piersi – gdzie ocena przeżycia całkowitego w horyzoncie < 10 lat jest utrudniona z uwagi na względnie niską liczbę zgonów (*Saad 2019*). Ponadto, jak podkreślono w wytycznych EMA, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby samo w sobie, tj. bez względu na siłę związku z OS, stanowi korzyść dla pacjentki (*EMA 2017*). Dodatkowo, oceniono również szereg punktów końcowych oceniających ryzyko nawrotu choroby według zróżnicowanych definicji nawrotu, a także jakość życia oraz bezpieczeństwo. W badaniu oceniono również samo przeżycie całkowite, jednak liczba zdarzeń odnotowanych do momentu przeprowadzenia analizy była jeszcze niewielka i autorzy zaznaczają, że potrzeba dłuższego okresu obserwacji, by móc w pełni ocenić wpływ analizowanej terapii na przeżycie.

Przeprowadzona ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała niskie ryzyko wystąpienia *bias* w większości domen wyróżnionych w narzędziu *Cochrane Collaboration*, co wskazuje na wysoką wiarygodność wewnętrzną badania *KATHERINE*. Głównym ograniczeniem metodyki tego badania stanowi brak zaślepienia, co może mieć pewien wpływ na wyniki oceny jakości życia, nie powinno jednak zakłócać oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia bez nawrotu choroby inwazyjnej. Ponadto ocena wiarygodności zewnętrznej wskazuje na wysoką spójność pomiędzy kryteriami włączenia do RCT *KATHERINE*, a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Oznacza to, że w rzeczywistej praktyce klinicznej, po rozpoczęciu refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, należy oczekiwać uzyskania wyników leczenia zbliżonych do wykazanych w badaniu *KATHERINE*.

Ogółem, wyniki oceny IDFS przedstawione w publikacji *von Minckwitz 2019* wskazują na istotne statystycznie oraz wysoce istotne klinicznie, 50% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej po zastosowaniu T-DM1 w porównaniu do standardowej terapii adiuwantowej trastuzumabem (HR = 0,50). Także bezwzględna korzyść kliniczna jest bardzo wysoka – wynosi 11,3 punkty procentowe w okresie 3 lat od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego (88,3% vs 77,0%). Istotnie większą skuteczność terapii T-DM1 w porównaniu do TRA potwierdzono w ramach oceny dodatkowych punktów końcowych, obejmujących szersze i węższe definicje nawrotu choroby. Także analizy przeprowadzone w podgrupach wyróżnionych względem wybranych charakterystyk wyjściowych chorych były wysoce spójne z wynikiem w populacji ITT. W szczególności, nie stwierdzono by takie czynniki jak status receptorów hormonalnych, lub zajęcie węzłów chłonnych po terapii neoadiuwantowej (czyli czynniki często wskazujące na zwiększone ryzyko wznowy choroby) wpływały istotnie na efektywność terapii koniugatem trastu-

zumab emtanzyna – efekt był zbliżony do uzyskanego w całej populacji badania (HR = 0,50) i był istotny statystycznie zarówno u pacjentek bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR = 0,50) oraz pacjentek z ekspresją tych receptorów (HR = 0,48), jak i u pacjentek z zajęciem (HR = 0,52) oraz brakiem zajęcia węzłów chłonnych (HR = 0,44). Co istotne, klinicznie istotną korzyść z terapii adiuwantowej T-DM1 uzyskiwały zarówno pacjentki, u których w przedoperacyjnym leczeniu anty-HER2 stosowano wyłącznie trastuzumab (HR = 0,489), jak i chore, u których przedoperacyjnie podawano trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem (HR = 0,498).

Zgodnie z protokołem badania *KATHERINE* ostateczna ocena wpływu T-DM1 na OS zostanie przeprowadzona po wystąpieniu około 367 zgonów w obu grupach badania. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy IDFS odnotowano wystąpienie jedynie 98 zgonów – niemniej już w tym momencie widoczny był trend w kierunku wyższego OS w grupie T-DM1 (HR = 0,70). Negatywny wpływ ocenianej terapii na całkowite przeżycie w porównaniu do standardowej terapii adiuwantowej (TRA) można zatem wykluczyć pomimo braku ostatecznej oceny OS, jako mało prawdopodobny. Prawdopodobne jest natomiast wykazanie korzystnego wpływu na OS po zwiększeniu mocy statystycznej w dłuższym okresie obserwacji.

Jakość życia pacjentek poddanych terapii zasadniczo pozostawała na dobrym poziomie i nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie oceny ogólnego funkcjonowania – niemniej jednak, w niektórych ocenianych domenach raportowano klinicznie istotne pogorszenie jakości życia częściej po stronie T-DM1 (dotyczyło to takich domen jak pełnienie ról społecznych oraz domen związanych z oceną wpływu objawów na jakość życia: utraty apetytu, zaparcia, zmęczenia, nudności/wymiotów oraz ogólnie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią). W odniesieniu do oceny jakości życia należy mieć na uwadze, że oceniana interwencja stanowi terapię prowadzoną w ograniczonym czasie (14 cykli), której ostatecznym celem jest zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń (*curative setting*). W związku z tym przejściowe ograniczenie jakości życia związane z niepożądanymi działaniami bardziej agresywnego leczenia należy uznać, przy wykazanej istotnej korzyści klinicznej w postaci zmniejszenia ryzyka wznowy nowotworu, za dopuszczalne.

Profil bezpieczeństwa koniugatu trastuzumab emtanzyna obserwowany w badaniu *KATHERINE* nie odbiegał od stwierdzanego w innych badaniach dotyczących tego leku i, zgodnie z oczekiwaniem, obserwowano więcej zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii trastuzumabem. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w stopniu nasilenia 3 lub wyższym było zmniejszenie liczby płytek krwi (5,7% vs 0,3%, T-DM1 vs TRA), co jednak nie przekładało się na zwiększenie częstości krwo-

toków o nasileniu 3 stopnia lub więcej (0,4% vs 0,3%). Chore otrzymujące T-DM1 częściej przerywały terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, obserwowano również zwiększone ryzyko pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych w tej grupie w porównaniu do grupy TRA – nie stwierdzono jednak, by obie terapie różniły się znamienne w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Ponadto zarówno w badaniu *KATHERINE*, jak i we wnioskowanym programie lekowym, pacjentki u których konieczne było przerwanie stosowania T-DM1 ze względu na niemożliwą do opanowania toksyczność mogły/będą mogły kontynuować adiuwantowe leczenie anty-HER2 trastuzumabem.

Wnioski o wysokiej efektywności klinicznej ocenianej terapii dzielą międzynarodowe, europejskie i amerykańskie towarzystwa naukowe w dziedzinie onkologii. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, przeprowadzony w ramach analizy problemu decyzyjnego wykazał, że terapia adiuwantowa koniugatem trastuzumab emtanzyna jest obecnie jedyną terapią rekomendowaną do stosowania u chorych z inwazyjną chorobą resztkową po leczeniu neoadiuwantowym (*APD Kadcyła 2020*). Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową stwierdzoną w badaniu pooperacyjnym mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab – czyli kontynuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego aktywność okazała się w ich przypadku niewystarczająca; nie ma możliwości kontynuacji pertuzumabu, który może być obecnie stosowany przedoperacyjnie (3-6 cykli) w skojarzeniu z trastuzumabem. Nie ma zatem obecnie jakiegokolwiek możliwości intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w wymagających tego sytuacjach klinicznych, niezależnie od oceny ryzyka wznowy dokonanej w momencie rozpoznania i modyfikowanej wynikami oceny patologicznej w trakcie i po leczeniu operacyjnym. Objęcie finansowaniem wnioskowanego programu lekowego, dającego możliwość zastosowania najskuteczniejszego, powszechnie rekomendowanego leczenia adiuwantowego koniugatem trastuzumab emtanzyna pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy ze względu na stwierdzoną obecność inwazyjnej choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pomimo leczenia neoadiuwantowego z udziałem taksoidu i terapii anty-HER2, stanowi zatem adekwatną odpowiedź na rzeczywistą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

## 11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

### Ograniczenia przeprowadzonej analizy

---

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją (*KATHERINE*), pozwalające porównać bezpośrednio efektywność kliniczną koniugatu trastuzumab emtanzyna z trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej; badanie to było próbą bez zaślepienia, jednakże zostało zaprojektowane poprawnie pod względem statystycznym oraz obejmowało dużą próbę – łącznie 1486 pacjentek;
- Nie zidentyfikowano także badań dotyczących stosowania terapii w praktyce klinicznej, przez co nie była możliwa ocena efektywności praktycznej koniugatu trastuzumab emtanzyna w docelowej populacji, należy zaznaczyć jednak, że pozytywna decyzja Komisji Europejskiej dotycząca rejestracji leku w tym wskazaniu została wydana w drugiej połowie grudnia 2019 roku. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ogólnie bezpieczeństwo leku jest dobrze udokumentowane, z uwagi na prowadzone już wcześniej badania dotyczące oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w populacji z zaawansowaną postacią raka piersi oraz stosowanie tego leku w terapii zaawansowanego raka piersi w praktyce klinicznej (poza Polską) już od 2013 roku;
- Nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych spełniających wymagane kryteria, co uniemożliwiło weryfikację przyjętej strategii wyszukiwania.

### Ograniczenia odnalezionych badań

---

- W badaniu *KATHERINE* nie zastosowano zaślepienia ani wobec pacjentów, ani wobec personelu medycznego, co mogło wpłynąć na wyniki przeprowadzonej oceny. Jednakże, badanie zostało zaprojektowane z udziałem niezależnych badaczy oraz przeprowadzone pod przewodnictwem niezależnej komisji monitorującej przebieg badania, aby ryzyko zakłócenia wyników zostało zminimalizowane;
- Potencjalnym ograniczeniem badania *KATHERINE* była decyzja o użyciu próbek pochodzących z biopsji guza pierwotnego pacjentek uzyskanych przed leczeniem neoadiuwantowym, w celu centralnego potwierdzenia statusu HER2. Istnieją przesłanki o utarciu statusu HER2+ u pacjentek otrzymujących terapię neoadiuwantową, więc ocena na podstawie próbek pozyskanych przed leczeniem mogła zawyżać liczbę pacjentek spełniających kryteria statusu HER2+, a przy

projektowaniu próby autorzy nie zakładali badania aktywności koniugatu trastuzumab emtanzyna w podgrupie chorych z utratą statusu HER2+. Niemniej, planowane są dalsze analizy w celu zdefiniowania wskaźnika utraty statusu HER2+ w próbkach pooperacyjnych i aktywności koniugatu trastuzumab emtanzyna u tych pacjentek (próbki zarówno sprzed terapii neoadiuwantowej, jak i po terapii i zabiegu chirurgicznym są dostępne dla więcej niż 2/3 pacjentek, co umożliwia przeprowadzenie takiej analizy);

- Pewnym ograniczeniem badania (które dotyczy w zasadzie każdej próby dotyczącej wczesnego raka piersi) jest brak możliwości ostatecznej oceny przeżycia całkowitego w kilkuletnim okresie obserwacji, z uwagi na zbyt małą liczbę uzyskanych zdarzeń (zgonów) – w konsekwencji, ocena skuteczności klinicznej leku została oparta głównie na ocenie czasu do nawrotu choroby inwazyjnej; niemniej jednak, podejście to jest bardzo często stosowane w tego typu badaniach z uwagi na zbyt długi okres obserwacji potrzebny na uzyskanie odpowiedniej liczby zgonów wymaganych do wiarygodnej oceny OS. Zgodnie z protokołem badania *KATHERINE* ostateczna ocena wpływu T-DM1 na OS zostanie przeprowadzona po wystąpieniu około 367 zgonów w obu grupach badania. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy IDFS odnotowano wystąpienie jedynie 98 zgonów – niemniej już w tym momencie widoczny był trend w kierunku wyższego OS w grupie T-DM1 (HR = 0,70) i negatywny wpływ ocenianej terapii na całkowite przeżycie w porównaniu do standardowej terapii adiuwantowej (TRA) można wykluczyć jako mało prawdopodobny. Ponadto samo przeżycie wolne od nawrotu choroby uznawane jest za istotny klinicznie punkt końcowy, odpowiedni w ocenie efektywności klinicznej terapii wczesnych nowotworów, co potwierdza niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą danych, uwzględniający badania prowadzone w populacji wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, leczonej adiuwantowo z wykorzystaniem trastuzumabu (*Saad 2019*).

## 12 Wnioski końcowe

Pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową, które zostały poddane przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu, ale w ocenie patomorfologicznej po zabiegu radykalnym stwierdza się u nich obecność inwazyjnego raka w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, są obciążone znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu. W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy. Koniugat trastuzumab emtanzyna jest obecnie jedyną terapią adiuwantową rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z inwazyjną chorobą resztkową. Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab – czyli kontynuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego skuteczność może okazać się w tym przypadku niewystarczająca. Nie ma zatem obecnie jakiegokolwiek możliwości intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w wymagających tego sytuacjach klinicznych, niezależnie od oceny ryzyka wznowy dokonanego w momencie rozpoznania i modyfikowanego wynikami oceny patologicznej po leczeniu operacyjnym.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano badanie z randomizacją *KATHERINE*, porównujące koniugat trastuzumab emtanzyna z trastuzumabem w ramach terapii adiuwantowej, wśród pacjentek ze wczesnym rakiem piersi HER2+, u których stwierdzono inwazyjną chorobę resztkową w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej zawierającej taksoid (z lub bez chemioterapii opartej na antracyklinach) oraz trastuzumab. Badanie to było próbą bez zaślepienia, jednakże zostało zaprojektowane poprawnie pod względem statystycznym oraz obejmowało dużą populację – łącznie 1486 pacjentek. Na jego podstawie można wnioskować, że trastuzumab emtanzyny zmniejsza o połowę ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej w porównaniu do standardowego leczenia trastuzumabem, zachowując przy tym akceptowalny profil bezpieczeństwa, zgodny z obserwowanym dla tego leku w badaniach prowadzonych w innych populacjach. Wyniki były spójne w poszczególnych podgrupach pacjentek, także bez względu na status receptorów hormonalnych. Wykazano również przewagę koniugatu trastuzumab emtanzyna nad trastuzumabem w ramach oceny dodatkowych punktów końcowych, uwzględniających przeżycie wolne od choroby lub przerzutów odległych, co potwierdza wiarygodność wyników.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



Objęcie produktu leczniczego Kadcyła refundacją w leczeniu adiuwantowym, we wskazaniu ściśle określonym kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, stanowi zatem adekwatną i oczekiwaną odpowiedź na istotną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## 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: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

| Pytanie  | TAK<br>(Low risk) | NIE<br>(High risk) | NIEJASNE<br>(Unclear risk) | Uzasadnienie |
|--|-------------------|--------------------|----------------------------|--------------|
| <b>Błąd systematyczny doboru próby<br/>(selection bias)</b>  |                   |                    |                            |              |
| Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?   |                   |                    |                            |              |
| Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?  |                   |                    |                            |              |
| <b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji<br/>(performance bias)</b>               |                   |                    |                            |              |
| Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>      |                   |                    |                            |              |
| <b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych<br/>(detection bias)</b>                             |                   |                    |                            |              |
| Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup> |                   |                    |                            |              |
| <b>Błąd systematyczny z utraty<br/>(attrition bias)</b>  |                   |                    |                            |              |
| Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>            |                   |                    |                            |              |
| <b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania<br/>(reporting bias)</b>                           |                   |                    |                            |              |
| Czy opis wyników był zgodny z założeniami proto-   |                   |                    |                            |              |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

| Pytanie   | TAK<br>(Low risk) | NIE<br>(High risk) | NIEJASNE<br>(Unclear risk) | Uzasadnienie |
|---|-------------------|--------------------|----------------------------|--------------|
| kołu badania?   |                   |                    |                            |              |
| <b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami<br/>(other bias)</b> |                   |                    |                            |              |
| Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?               |                   |                    |                            |              |

<sup>^</sup> 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 44. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

<sup>^</sup> 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 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań obejmujących: ogólny stan funkcjonowania (fizyczność, pełnienie ról społecznych, emocje, pamięć i koncentracja, funkcje społeczne), ocenę objawów chorobowych (zmęczenie, nudności i wymioty, ból) oraz ocenę ogólną stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo, skala obejmuje 6 pytań oceniających poszczególne objawy chorobowe: utratę apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe, będące konsekwencją wystąpienia choroby. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze 28 pytań oceniane jest

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

w 4-lementowej skali Likerta, bez punktu neutralnego: 1 – nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – bardzo często. Ostatnie dwa pytania oceniane są w 7-elementowej skali (1 – bardzo zły, 7 – doskonały). Skala jest przekodowana do zakresu od 0 do 100 punktów, gdzie wartość wyższa oznacza nasilenie badanej cechy, natomiast niższa – osłabienie. Treść pytań zawartych w kwestionariuszu dostępna jest na portalu *eortc.org* (Zawisza 2010).

#### 13.1.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23

Kwestionariusz EORTC QLQ BR23 jest rozszerzeniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, ukierunkowanym na ocenę jakości życia pacjentek z nowotworem piersi. Składa się on z 23 pytań obejmujących: stan funkcjonalny (wizerunek ciała, funkcjonowanie seksualne), ocenę objawów-efektów ubocznych terapii, objawów ze strony piersi oraz objawów ze strony ramienia. Dodatkowo, skala obejmuje 3 pytania dotyczące: zainteresowania życiem seksualnym, rokowań oraz zmartwień z powodu utraty włosów. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjentkę. Wszystkie pytania oceniane są w 4-lementowej skali Likerta, bez punktu neutralnego: 1 – nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – bardzo często. Treść pytań zawartych w kwestionariuszu dostępna jest na portalu *eortc.org*. Skala jest przekodowana do zakresu od 0 do 100 punktów, gdzie wartość wyższa oznacza nasilenie badanej cechy, natomiast niższa – osłabienie. Treść pytań zawartych w kwestionariuszu dostępna jest na portalu *eortc.org* (Zawisza 2010).

## 13.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

| Publikacje                            |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>von Minckwitz 2019 (KATHERINE)</b> | von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2019; 380(7):617-628  |
| Doniesienia konferencyjne             |   |
| <b>Schneeweiss 2019 (KATHERINE)</b>   | Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, Minckwitz G von, Mano MS, Untch M, Huang C-S, Rastogi P, Conte PF, D'hondt V, Redondo A, Stamatovic L, Bonnefoi HR, Castro Salguero HR, Fischer HH, Wahl TA, Song C, Blotner S, Trask P, Geyer CE. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. <i>JCO</i> . 2019;37(15_suppl):513-513. |
| <b>Untch 2019 (KATHERINE)</b>         | Untch M, Geyer CE, Huang C, Loibl S, Wolmark N, Mano MS, von Minckwitz G, Brufsky A, Pivot X, Polikoff J, Fontana A, Kaufman B, Alcedo JC, Boulet T, Liu H, Song C, Mamounas EP. LBA4 Peripheral neuropathy (PN), thrombocytopenia (TCP) and central nervous system (CNS) recurrence: An update of the phase III KATHERINE trial of post-neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive HER2-positive breast cancer (BC). <i>Ann Oncol</i> . 2019;30(Supplement_9).      |
| <b>Mano 2019 (KATHERINE)</b>          | Mano MS, Loibl S, Eleftherios P, et. al. P3-14-01. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2019. Dostępny online: <a href="https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1101">https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1101</a><br>Data ostatniego dostępu: 05.01.2020 r.                 |

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

Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, Schumacher C, Potenberg J, Kraemer S, Kleine-Tebbe A, Augustin D, Aktas B, Forstbauer H, Tio J, von Schumann R, Liedtke C, Grischke EM, Schumacher J, Wuerstlein R, Kreipe HH, Nitz UA. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol* 2017; 35(26):3046-3054

Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campone M, Xu N, Smitt M, Gianni L. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(10):1136-1142

Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters M-JTDF, Wesseling J, Lips EH, Sonke GS. Prognostic value of residual disease after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer evaluated by residual cancer burden, neoadjuvant response index, and Neo-BioScore. *Clin Cancer Res* 2019; 25(16):4985-4992

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne oceniające terapię neoadiuwantową koniugatem trastuzumab emtanzyna w porównaniu do samego trastuzumabu, po zabiegu chirurgicznym była możliwość kontynuacji leczenia w ramach terapii adiuwantowej, jednak nie stosowano w niej koniugatu trastuzumab emtanzyna

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna albo po leczeniu chirurgicznym bez wcześniejszej terapii neoadiuwantowej, albo po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej nie zawierającej trastuzumabu oraz taksoidu (taksoid mogli otrzymać dopiero po zabiegu chirurgicznym po terapii neoadiuwantowej opartej na trastuzumabie emtanzyny), a więc nie spełniającej przyjętych kryteriów włączenia

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu klinicznym oceniono przydatność różnych wskaźników odpowiedzi na leczenie po terapii neoadiuwantowej w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść dalsze korzyści z terapii adiuwantowej - próba nie oceniała bezpośrednio wyników terapii adiuwantowej (w szczególności, nie oceniano efektywności koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym)

## 13.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu.

## 13.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

|   |   |
|---|---|
| <p>Bajaj N, Shaaban H, Guron G, Maroules M. The role of Trastuzumab Emtansine as a novel-targeted therapy for HER2+ breast cancer: A systematic review. Clin Cancer Invest J 2013; 2(4):275-280</p>                     | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja została opisana jako przegląd systematyczny (ale nie przedstawiono szczegółów zastosowanej strategii wyszukiwania), oceniający rolę terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w leczeniu chorych na HER2+ raka piersi, jednak nie rozpatrywano zastosowania tego leku w leczeniu adiuwantowym (w przeglądzie oceniano głównie pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi)</p>  |
| <p>Ballantyne A, Dhillon S. Trastuzumab emtansine: First global approval. Drugs 2013; 73(7):755-765</p>   | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje ogólnie koniugat trastuzumab emtanzyna w kontekście jego globalnego dopuszczenia do obrotu - nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie ewentualnego przeglądu badań klinicznych, a opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny; dodatkowo, opisano głównie populację chorych z zaawansowanym rakiem piersi</p>   |
| <p>Brown-Glaberman U, Dayao Z, Royce M. HER2-targeted therapy for early-stage breast cancer: A comprehensive review. ONCOLOGY 2014; 28(4)</p>   | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie opisano jako szczegółowy przegląd badań klinicznych dotyczących zastosowania terapii ukierunkowanych na receptor HER2, nie rozpatrywano jednak skuteczności koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym (wspomniano, że badania w tym kierunku są prowadzone, jednak nie podano szczegółów)</p>   |
| <p>Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2019; 19(1)</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań klinicznych, w którym oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo trastuzumabu (lub koniugatu trastuzumab emtanzyna) w porównaniu do skojarzenia z pertuzumabem, u chorych na HER2+ raka piersi - nie wykonano osobnej analizy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo koniugatu trastuzumab emtanzyna stosowanego w leczeniu adiuwantowym</p>   |
| <p>Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate. Ann Pharmacother 2014; 48(11):1484-1493</p>   | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący ogółem skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę koniugatu trastuzumab emtanzyna - w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających ten lek w leczeniu adiuwantowym</p>  |
| <p>Doroshov DB, LoRusso PM. Trastuzumab emtansine: determining its role in management of HER2+ breast cancer. Future Oncol 2018; 14(7):589-602</p>  | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia ocenę roli terapii koniugatem trastuzumab emtanzyna w leczeniu chorych na HER2+ raka piersi, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ocenę jako przegląd systematyczny (brak informacji o ewentualnej strategii wyszukiwania badań klinicznych); wspomniano badanie Krop 2015 w kontekście oceny bezpieczeństwa, ale nie przedstawiono szczegółowych wyników tego badania.</p> |
| <p>Kowalczyk L, Bartsch R, Singer CF, Farr A. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. Breast Care (Basel) 2017; 12(6):401-408</p>                     | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu pacjentów z HER2+ rakiem piersi - nie przedstawiono informacji odnośnie strategii wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, a przegląd nie został opisany jako systematyczny - dodatkowo, nie oceniano bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w terapii adiuwantowej</p>  |
| <p>Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast</p>  | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający stosowanie podwójnej blokady HER2 w leczeniu raka piersi -</p>  |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2):259-270
- Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delalogue 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
- Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer - A Systematic Review. *Breast Care* 2015; 10(3):173-178
- 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
- nie oceniano koniugatu trastuzumab emtanzyna stosowanego w leczeniu adiuwantowym
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający użyteczność przeżycia wolnego od progresji (DFS) jako surrogatowego punktu końcowego dla oceny przeżycia u chorych z HER2+, wczesnym rakiem piersi otrzymujących terapię adiuwantową opartą na trastuzumabie (w tym T-DM1) - nie oceniano osobno koniugatu trastuzumab emtanzyna stosowanego w leczeniu adiuwantowym
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie wtórne opisane jako przegląd systematyczny, mające na celu opis terapii anty-HER2 stosowanych w leczeniu raka piersi - nie przeprowadzono oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ ekspresji receptorów hormonalnych na efektywność terapii anty-HER2 - nie przedstawiono oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna stosowanego w terapii adiuwantowej.



## 13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 2 stycznia 2020 roku.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                   | Liczba trafień |
|----|----------------------------|----------------|
| 1  | trastuzumab emtansine[all] | 576            |
| 2  | breast cancer[all]         | 398552         |
| 3  | early[all]                 | 1519807        |
| 4  | non-metastatic[all]        | 5460           |
| 5  | adjuvant[all]              | 334321         |
| 6  | (#3 OR #4 OR #5)           | 1828454        |
| 7  | (#1 AND #2 AND #6)         | 116            |

Tabela 46. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1  | ('trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine') AND [embase]/lim | 2501           |
| 2  | ('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim             | 541953         |
| 3  | early AND [embase]/lim  | 1749423        |
| 4  | 'non metastatic' AND [embase]/lim   | 9866           |
| 5  | adjuvant AND [embase]/lim   | 253102         |
| 6  | #3 OR #4 OR #5  | 1973279        |
| 7  | #1 AND #2 AND #6  | 589            |

Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy                              | Liczba trafień |
|----|---------------------------------------|----------------|
| 1  | trastuzumab emtansine                 | 214            |
| 2  | [mh "breast cancer"] OR breast cancer | 37034          |
| 3  | early                                 | 117747         |
| 4  | non-metatstatic OR "non metastatic"   | 926            |
| 5  | adjuvant                              | 30948          |
| 6  | #3 OR #4 OR #5                        | 143890         |
| 7  | #1 AND #2 AND #6                      | 78             |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## 13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 48. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *KATHERINE*

| KATHERINE (NCT 01772472; publikacja von Minckwitz 2019, doniesienia konferencyjne: Schneeweiss 2019, Untch 2019, Mano 2019) |   |                     |                                |
|---|---|---------------------|--------------------------------|
| Metodyka  |   |                     |                                |
| Rodzaj badania  | Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia   |                     |                                |
| Zaślepienie   | Brak  |                     |                                |
| Skala Jadad   | 3 (2R B0 W1)  | Klasyfikacja AOTMIT | IIA                            |
| Liczba ośrodków   | 273 w 28 krajach  | Sponsor             | F. Hoffmann–La Roche/Genentech |
| Okres obserwacji  | Mediana czasu obserwacji (dla populacji ITT) w grupie T-DM1 wyniosła 41,4 miesiąca (IQR: 0,1; 62,7), natomiast w grupie trastuzumabu 40,9 miesiąca (IQR: 0,1; 62,6)   |                     |                                |
| Oszacowanie wielkości próby   | <p>Zaplanowano próbę wynoszącą 1484 pacjentek, zakładając wykrycie 384 zdarzeń pojawienia się choroby inwazyjnej. Próbę zaplanowano tak, aby z mocą 80% wykryć hazard względny dla porównania T-DM1 z TRA rzędu 0,75, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 5% (<math>p = 0,05</math>). Powyższe oszacowanie populacji wykonano przy założeniu, że odsetek chorych wolnych od zdarzeń choroby inwazyjnej po 3 latach wyniesie 70% w grupie trastuzumabu oraz 76,5% w grupie T-DM1</p> <p>Od kwietnia 2013 do grudnia 2015 dokonano randomizacji 1486 pacjentów do grupy T-DM1 oraz trastuzumabu, po 743 pacjentów.</p>   |                     |                                |
| Analiza statystyczna  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Test logrank</b> lub model regresji Cox'a – ocena istotności różnic między grupami w ocenie punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”</li> <li>▪ <b>Metoda Kaplana-Meiera</b> – oszacowanie odsetka pacjentów wolnych od choroby inwazyjnej po 3 latach (oraz ogólnie szacowanie prawdopodobieństwa pozostania wolnym od danego zdarzenia w danym czasie)</li> <li>▪ <b>Funkcja Lan-DeMets'a z granicą O'Brien'a-Fleming'a</b> – wyznaczanie kryteriów wczesnego zakończenia badania tj. uzyskanie wartości <math>p = 0,0124</math> dla porównania IDFS między analizowanymi grupami, lub uzyskanie <math>HR &lt; 0,732</math> w pierwszej zaplanowanej analizie interim dla IDFS. Analizę IDFS zaplanowano wykonać po uzyskaniu 67% zakładanych zdarzeń IDFS.</li> <li>▪ <b>Zaplanowano następujące analizy przeżycia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza w momencie spełnienia kryteriów przerwania badania w analizie interim IDFS</li> <li>• Analiza w momencie planowanej końcowej analizy IDFS tj. po uzyskaniu 384 zdarzeń</li> <li>• Analiza w momencie wystąpienia 279 zgonów</li> <li>• Analiza końcowa – w momencie odnotowania 367 zgonów</li> </ul> </li> </ul> |                     |                                |
| Punkty końcowe  | <p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) (poszerzona definicja)</li> <li>▪ Przeżycie wolne od choroby (DFS)</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Przeżycie bez wznowy odległej (DRFS)</li> <li>▪ Ocena jakości życia</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>  |                     |                                |

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

**KATHERINE (NCT 01772472; publikacja von Minckwitz 2019, doniesienia konferencyjne: Schneeweiss 2019, Untch 2019, Mano 2019)**

### Interwencja i komparatory

Pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 1:1 do terapii **koniugatem trastuzumab emtanzyna** lub **trastuzumabem**. Chore otrzymywały przypisywaną terapię w 14-dniowych cyklach: w pierwszej grupie pacjentkom podawano koniugat trastuzumab emtanzyna w dawce 3,6 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego co 3 tygodnie. Pacjentki w drugiej grupie otrzymywały trastuzumab w dawce 6 mg/kg masy ciała, również dożylnie co 3 tygodnie. Dopuszczono zastosowanie wyższej dawki początkowej trastuzumabu (8 mg/kg), gdy od ostatnio otrzymywanej dawki upłynęło więcej niż 6 tygodni. Chore otrzymujące T-DM1, które nie tolerowały tego leczenia, mogły zmienić terapię na trastuzumab (*cross-over*) i kontynuować leczenie do uzyskania zaplanowanych 14 cykli terapii

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Inwazyjny nieprzerzutowy rak piersi potwierdzony przez badanie histologiczne (stopień zaawansowania T1-T4, N0-N3, M0, z wykluczeniem stopni T1aN0 oraz T1bN0) w momencie rozpoznania
- Status HER2+ (potwierdzony centralnie)
- Obecność choroby resztkowej po terapii neoadiuwantowej (w materiale patologicznym pochodzącym z piersi lub pachowych węzłów chłonnych)
- Przynajmniej 6 cykli (16 tygodni) standardowego leczenia neoadiuwantowego z chemioterapią obejmującą przynajmniej 9 tygodni leczenia schematem opartym na taksoidzie, oraz przynajmniej 9 tygodni leczenia trastuzumabem
- Dozwolono stosowanie w ramach terapii neoadiuwantowej antracyklin oraz leków alkilujących (według lokalnych standardów danego ośrodka), oraz dodatkowych leków anty-HER2
- Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych
- Wyrzutowa frakcja lewej komory serca  $\geq 50\%$  po leczeniu neoadiuwantowym oraz zmniejszenie LVEF o  $\leq 15$  p.p. w stosunku do wartości przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego
- Liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>
- Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy w zakresie wartości prawidłowych (w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta, stężenie bilirubiny bezpośredniej powinien mieścić się w zakresie normy)
- Aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa oraz fosfotaza alkaliczna  $\leq 1,5$  wielokrotności górnej granicy normy
- Stan sprawności ECOG 0 lub 1
- Randomizacja w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego

#### Kryteria wykluczenia

- Widoczna makroskopowo choroba resztkowa (ang. *gross residual disease*) po mastektomii, lub obecność pozytywnych marginesów po zabiegu oszczędzającym
- Progresa choroby w trakcie terapii neoadiuwantowej
- Łączna ekspozycja na antracykliny przekraczająca równoważność 240 mg/m<sup>2</sup> dokсорubicyny
- Upośledzenie czynności krążeniowo-oddechowej, w tym niewydolność serca stopnia II (lub większa) według klasyfikacji NYHA oraz zmniejszenie LVEF do wartości  $< 40\%$  podczas wcześniejszych terapii w wywiadzie

| Charakterystyka populacji <sup>^</sup> | Status receptora hormonalnego   | Schemat terapii neoadiuwantowej  | Mediana wieku (zakres) [lata] | Odsetek chorych, u których stosowano antracykliny | Przedoperacyjny stopień zaawansowania nowotworu                             |
|--|---|--|-------------------------------|---|---|
| TDM-1, n (%)                           | Dodatni (ER i/lub PgR: 209 (28,1%)<br>Ujemny (ER i/lub PgR/nieznany): 534 (71,9%) | Trastuzumab: 600 (80,8%)<br>Trastuzumab + pertuzumab: 133 (17,9%)<br>Trastuzumab + dodatkowy lek anty-HER2: 10 | 49 (24; 79)                   | 579 (77,9%)                                       | Operacyjny rak piersi: 558 (75,1%)<br>Nieoperacyjny rak piersi: 185 (24,9%) |

#### Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

**KATHERINE (NCT 01772472; publikacja von Minckwitz 2019, doniesienia konferencyjne: Schneeweiss 2019, Untch 2019, Mano 2019)**

|   |   | (1,3%)   |                          |                                 |                                       |                     |
|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| <b>TRA, n (%)</b>                       | Dodatni (ER i/lub PgR: 203 (27,3%))         | Trastuzumab: 596 (80,2%)   |                          |                                 | Operacyjny rak piersi: 553 (74,4%)    |                     |
|   | Ujemny (ER i/lub PgR/nieznany): 540 (72,7%) | Trastuzumab + pertuzumabu: 139 (18,7%)                                   | 49 (23; 80)              | 564 (75,9%)                     | Nieoperacyjny rak piersi: 190 (25,6%) |                     |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> |   | Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. |                          |                                 |                                       |                     |
| <b>Przebieg chorych</b>                 | Skryning                                    | Populacja ITT (chore poddane randomizacji)                               | Populacja bez-pięczęstwa | Pacjentki pozostające w badaniu | Przerwanie leczenia z powodu AEs      | Utrata z obserwacji |
| <b>TDM-1, n (%)</b>                     |   | 743 (100%)   | 740 (99,6%)              | 635 (85,5%)                     | 133 (17,9%)                           | 8 (1,1%)            |
| <b>TRA, n (%)</b>                       | 1925 (100%)                                 | 743 (100%)   | 720 (96,9%)              | 597 (80,4%)                     | 15 (2,0%)                             | 12 (1,6%)           |
| <b>Ogółem, n (%)*</b>                   |   | 1486 (100%)  | 1460 (98,3%)             | 1232 (82,9%)                    | 148 (10,0%)                           | 20 (1,3%)           |

#### Wyniki

**Analiza skuteczności:** (TDM-1 vs TRA)

**ITT (743 vs 743 pacjentek)**

IDFS:

- 91 (12,2%) vs 165 (22,2%); **HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64), p < 0,001**
- 3-letnie IDFS: 88,3% vs 77,0%

IDFS – poszerzona definicja:

- 95 (12,8%) vs 167 (22,5%); **HR = 0,51 (95%CI: 0,40; 0,66)**
- 3-letnie IDFS: 87,7% (95%CI: 85,2; 90,2) vs 76,9% (95%CI: 73,7; 80,1)

DFS:

- 98 (13,2%) vs 167 (22,5%); **HR = 0,53 (95%CI: 0,41; 0,68)**
- 3-letnie DFS: 87,4 (95%CI: 84,9; 89,9) vs 76,9 (73,6; 80,1)

DRFS:

78 (10,5%) vs 121 (16,3%); **HR = 0,60 (95%CI: 0,45; 0,79)**

3-letnie DRFS: 89,7 (95%CI: 87,4; 92,0) vs 83,0 (95%CI: 80,1; 85,9)

OS:

42 (5,7%) vs 56 (7,5%); HR = 0,70 (0,47; 1,05), p = 0,0848

W analizie wstępnej przeżycia próg istotności ustalono na p < 0,000032, HR < 0,43

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

**KATHERINE (NCT 01772472; publikacja von Minckwitz 2019, doniesienia konferencyjne: Schneeweiss 2019, Untch 2019, Mano 2019)**

#### **Analiza bezpieczeństwa (TRA vs T-DM1) (720 vs 720)**

AEs ogółem: 672 (93,3%) vs 731 (98,8%)

AEs  $\geq 3$  stopnia – ogółem: 111 (15,4%) vs 190 (25,7%)

Ciężkie AEs: 58 (8,1%) vs 94 (12,7%)

AEs prowadzące do zgonu: 0 (0%) vs 1 (0,1%)

AEs prowadzące do przerwania leczenia: 15 (2,1%) vs 133 (18,0%)

#### AEs $\geq 3$ stopnia, które wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów w obu grupach (TRA vs T-DM1)

- Zmniejszona liczba płytek krwi: 2 (0,3%) vs 42 (5,7%)
- Nadciśnienie: 9 (1,2%) vs 15 (2,0%)
- Uszkodzenie skóry związane z radioterapią: 7 (1,0%) vs 10 (1,4%)
- Obwodowa neuropatia czuciowa: 0 (0,0%) vs 10 (1,4%)
- Zmniejszona liczba neutrofilii: 5 (0,7%) vs 9 (1,2%)
- Hipokaliemia: 1 (0,1%) vs 9 (1,2%)
- Zmęczenie: 1 (0,1%) vs 8 (1,1%)
- Niedokrwistość: 1 (0,1%) vs 8 (1,1%)

#### **Uwagi**

- Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji:
  - Wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu: nieoperacyjny rak piersi (T4, N2 lub N3 oraz M0) vs operacyjny rak piersi (T1-T3, N0 lub N1, M0),
  - Status receptorów hormonalnych (według lokalnej oceny): HR+ (ER+ i/lub PgR+) vs HR- (ER- i PgR-/status nieznany),
  - Schemat leczenia neoadiuwantowego anty-HER2: trastuzumab vs trastuzumab + inny lek anty-HER2,
  - Zajętość węzłów chłonnych: zajęte vs wolne lub brak oceny.
- Wstępną ocenę przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano w momencie spełnienia kryteriów zakończenia oceny IDFS. Dla wstępnej oceny przeżycia całkowitego wyznaczono parametry warunkujące ostateczne zakończenie oceny ( $p < 0,000032$  lub HR  $< 0,43$ ).
- Jedna z pacjentek, którą przypisano do grupy TRA, ostatecznie otrzymała leczenie T-DM1.

## Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

## Spis Tabel

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....   | 17 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....  | 17 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane. ....   | 18 |
| Tabela 4. Kryteria PICOS. ....   | 18 |
| Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>KATHERINE</i> ; (publikacja von Minckwitz 2019). ....  | 25 |
| Tabela 6. Przepływ pacjentek w badaniu <i>KATHERINE</i> ; T-DM1 vs TRA; (publikacja von Minckwitz 2019). ....  | 27 |
| Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>KATHERINE</i> przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; ITT; (publikacja von Minckwitz 2019). ....   | 28 |
| Tabela 8. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>KATHERINE</i> (publikacja von Minckwitz 2019) .....<br>.....   | 30 |
| Tabela 9. Charakterystyki wyjściowe pacjentek, populacja ITT, TRA vs T-DM1, badanie <i>KATHERINE</i> (publikacja von Minckwitz 2019) .....<br>.....  | 32 |
| Tabela 10. Ocena zgodności metodologii badania <i>KATHERINE</i> z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów. ....   | 35 |
| Tabela 11. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie <i>KATHERINE</i> , T-DM1 vs TRA (publikacja von Minckwitz 2019) .....<br>.....   | 40 |
| Tabela 12. Przebieg zaplanowanego leczenia w badaniu <i>KATHERINE</i> , T-DM1 vs TRA, populacja ITT (publikacja von Minckwitz 2019) .....<br>.....   | 40 |
| Tabela 13. Ekspozycja na T-DM1 oraz TRA w badaniu <i>KATHERINE</i> , populacja oceny bezpieczeństwa (publikacja von Minckwitz 2019) .....<br>.....   | 41 |
| Tabela 14. Definicje punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej; badanie <i>KATHERINE</i> . ....   | 43 |
| Tabela 15. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....   | 43 |
| Tabela 16. Umieszczenie pierwszego nawrotu choroby inwazyjnej, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....   | 44 |
| Tabela 17. Analiza nawrotów w ośrodkowym układzie nerwowym, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> (Untch 2019). ....<br>.....   | 45 |
| Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....  | 45 |
| Tabela 19. Dodatkowa analiza przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w podgrupach, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....<br>.....  | 50 |
| Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, podgrupa wyróżniona względem rozległości choroby resztkowej, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....<br>.....                                    | 53 |
| Tabela 21. Ocena ryzyka wystąpienia IDFS, podgrupy wyróżnione ze względu na schemat leczenia anty-HER2 w ramach terapii neoadiuwantowej, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....<br>.....          | 53 |
| Tabela 22. Ocena ryzyka wystąpienia IDFS, podgrupy wyróżnione ze względu na obecność lub brak antracyklin w ramach neoadiuwantowej chemioterapii, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> . ....<br>..... | 54 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej według poszerzonej definicji, populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 54 |
| Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby (DFS), populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 55 |
| Tabela 25. Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS), populacja ITT, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 55 |
| Tabela 26. Wyniki oceny OS – populacja ogółem i chore z nawrotem w OUN jako pierwszym zdarzeniem IDFS, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE (Untch 2019)</i> .....  | 56 |
| Tabela 27. Ocena ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia danego aspektu jakości życia według kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....                                | 57 |
| Tabela 28. AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....   | 58 |
| Tabela 29. Ciężkie AEs, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 59 |
| Tabela 30. AEs prowadzące do zgonu, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 59 |
| Tabela 31. AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....   | 60 |
| Tabela 32. Poszczególne AEs w dowolnym stopniu nasilenia zarejestrowane u przynajmniej 10% pacjentek, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....  | 61 |
| Tabela 33. AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ – poszczególne i ogółem – odnotowane u przynajmniej 1% pacjentek w którejkolwiek z grup, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....                 | 64 |
| Tabela 34. Poszczególne AEs w 3 stopniu nasilenia, występujące u mniej niż 1% chorych w analizowanych grupach, populacja bezpieczeństwa, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE</i> .....                                       | 66 |
| Tabela 35. Ogólna ocena bezpieczeństwa, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE (doniesienie Mano 2019)</i> .....                  | 67 |
| Tabela 36. Wybrane AEs bez względu na stopień nasilenia, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE (doniesienie Mano 2019)</i> ..... | 69 |
| Tabela 37. AEs w stopniu nasilenia $\geq 3$ , podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE (doniesienie Mano 2019)</i> .....            | 71 |
| Tabela 38. Kardiologiczne AEs, podgrupy wyróżnione na podstawie rodzaju chemioterapii stosowanej w leczeniu neoadiuwantowym, T-DM1 vs TRA, badanie <i>KATHERINE (doniesienie Mano 2019)</i> .....                           | 72 |
| Tabela 39. Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentek leczonych T-DM1 ( <i>ChPL Kadcyła 2019</i> ).....  | 75 |
| Tabela 40. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977/ <i>EMILIA (ChPL Kadcyła 2019)</i> .....                | 80 |
| Tabela 41. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w badaniu klinicznym BO27938/ <i>KATHERINE (ChPL Kadcyła 2019)</i> .....                      | 80 |
| Tabela 42. Badania w toku oceniające koniugat trastuzumab emtanzyna.....  | 84 |



---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration. ....                      | 98  |
| Tabela 44. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....  | 99  |
| Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....   | 105 |
| Tabela 46. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. .... | 105 |
| Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...               | 105 |
| Tabela 48. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>KATHERINE</i> .....                                  | 106 |

## Spis Wykresów

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....                                     | 24 |
| Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>KATHERINE</i> (von Minckwitz 2019). ..... | 30 |
| Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w podgrupach, badanie <i>KATHERINE</i> .....                        | 49 |
| Wykres 4. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, analiza w dodatkowych podgrupach, badanie <i>KATHERINE</i> . ...            | 52 |

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Kadcyła 2020** ██████████ i wsp. Analiza problemu decyzyjnego: Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi z inwazyjną chorobą resztkową po przedoperacyjnym leczeniu systemowym z udziałem taksoidów i leczenia anty-HER2. Aestimo Kraków 2020
- 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.
- 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
- ChPL Kadcyła 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyła z dnia 16 grudnia 2019 r. Dostępne pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146788/anx\\_146788\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146788/anx_146788_pl.pdf). Dostęp w dniu 02.01.2020
- 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)
- EMA 2017** European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. EMA/CHMP/292464/2014, 1 April 2016. Dostępne online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Kadcyła (trastuzumab emtansine). Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human\\_med\\_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- EudraVigilance 2020** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Kadcyła (trastuzumab emtanzyna).05/2019. Dostęp online pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- 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.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- 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.
- 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.
- Mano 2019** Mano MS, Loibl S, Eleftherios P, et al. P3-14-01. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2019. Dostępny online: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1101>  
Data ostatniego dostępu: 05.01.2020 r.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schneeweiss 2019** Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, Minckwitz G von, Mano MS, Untch M, Huang C-S, Rastogi P, Conte PF, D'hondt V, Redondo A, Stamatovic L, Bonnefoi HR, Castro Salguero HR, Fischer HH, Wahl TA, Song C, Blotner S, Trask P, Geyer CE. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *JCO*. 2019;37(15\_suppl):513-513.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson 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>
- Untch 2019** Untch M, Geyer CE, Huang C, Loibl S, Wolmark N, Mano MS, von Minckwitz G, Brufsky A, Pivot X, Polikoff J, Fontana A, Kaufman B, Alcedo JC, Boulet T, Liu H, Song C, Mamounas EP. LBA4 Peripheral neuropathy (PN), thrombocytopenia (TCP) and central nervous system (CNS) recurrence: An update of the phase III KATHERINE trial of post-neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive HER2-positive breast cancer (BC). *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement\_9).
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%20stwa-0?page=14%20>  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- von Minckwitz 2019** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2019; 380(7):617-628

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

- WHO-UMC 2019** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2020 r.
- Zawisza 2010** Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. [Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23)]. *Ginekologia polska*. 2010;81:262-267.