

# Analiza Kliniczna

## Phesgo<sup>®</sup> (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

- wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy
- uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## 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]

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 29 października 2021 r.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie .....	10
ANALIZA KLINICZNA .....	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka .....	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	27
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	28
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	29
2.5 Analiza statystyczna.....	29
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Pertuzumab/trastuzumab (FDC) <i>versus</i> pertuzumab + trastuzumab – badania z randomizacją.....	34
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	34
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	44
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	44
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	46
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	49
5.4 Punkty końcowe .....	54
5.5 Heterogeniczność .....	58
5.6 Skuteczność kliniczna.....	59
5.6.1 Całkowita odpowiedź patologiczna .....	59
5.6.2 Odpowiedź kliniczna.....	64
5.7 Farmakokinetyka .....	65

5.8	Bezpieczeństwo .....	68
5.8.1	Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa.....	68
5.8.1.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych.....	68
5.8.1.2	Bezpieczeństwo kardiologiczne .....	73
5.8.1.3	Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego.....	75
5.8.1.4	Reakcje związane z podaniem .....	77
5.8.1.5	Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) wg klas układów i narządów MedDRA	78
5.8.1.5.1	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	78
5.8.1.5.2	Zaburzenia żołądka i jelit .....	79
5.8.1.5.3	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania .....	80
5.8.1.5.4	Zaburzenia układu nerwowego.....	80
5.8.1.5.5	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	81
5.8.1.5.6	Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	82
5.8.1.5.7	Badania diagnostyczne .....	83
5.8.1.5.8	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	83
5.8.1.5.9	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach .....	84
5.8.1.5.10	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	85
5.8.1.5.11	Zaburzenia naczyniowe.....	85
5.8.1.5.12	Zaburzenia psychiczne.....	86
5.8.1.5.13	Zaburzenia oka.....	86
5.8.1.5.14	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi .....	87
5.8.1.5.15	Zaburzenia serca.....	87
5.8.1.5.16	Zaburzenia nerek i dróg moczowych .....	88
5.8.1.5.17	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze .....	89
5.8.1.5.18	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych .....	89
5.8.1.5.19	Zaburzenia układu immunologicznego .....	90
5.8.1.5.20	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) .....	90
5.8.1.5.21	Zaburzenia endokrynologiczne .....	91
5.8.1.5.22	Procedury medyczne i chirurgiczne .....	91

5.8.1.6	Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$ w $\geq 1$ z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia, wg klas układów i narządów MedDRA.....	92
5.8.1.7	Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała.....	94
5.8.1.8	Immunogenność.....	97
5.8.2	Bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym – badanie PHranceSCa (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki).....	99
5.8.2.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych.....	99
5.8.2.2	Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego.....	108
5.8.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA.....	109
5.8.2.4	Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane, wg klas układów i narządów MedDRA.....	111
5.8.2.5	Opóźnienie podania leków anti-HER2.....	113
5.9	Ocena drogi podania terapii anti-HER2.....	115
5.9.1	Ocena drogi podania przez pacjentki.....	115
5.9.1.1	Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ).....	115
5.9.1.2	Wybór terapii do kontynuacji leczenia.....	116
5.9.1.3	Jakość życia (TASQ).....	117
5.9.1.4	Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> ).....	121
5.9.2	Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ).....	121
5.9.2.1	Czas podawania terapii.....	121
5.9.2.2	Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia.....	123
5.9.2.3	Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność.....	128
5.9.2.4	Rekomendowana droga podania.....	131
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	132
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	146
8	Badania w toku.....	148
9	Wyniki.....	151
10	Dyskusja.....	163
11	Ograniczenia.....	172
12	Wnioski końcowe.....	178
13	Załączniki.....	179
13.1	Skale zastosowane w analizie własnej.....	179

13.1.1	Narzędzie <i>Cochrane Risk of Bias</i> .....	179
13.1.2	Skala Jadad.....	180
13.2	Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu .....	181
13.2.1	Kwestionariusz PPQ .....	181
13.2.2	Kwestionariusz TASQ.....	182
13.2.3	Kwestionariusz HCPQ.....	184
13.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	187
13.3	Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych .....	189
13.4	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia .....	189
13.5	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	190
13.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	191
13.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu.....	193
13.8	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	207
	Spis Tabel .....	208
	Spis Wykresów .....	213
	Piśmiennictwo .....	214

## Wykaz skrótów

%CV	Współczynnik zmienności (ang. <i>Coefficient of Variation</i> )
→	Następnie
AC	Schemat chemioterapii z udziałem doksorubicyny i cyklofosfamidu
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine transaminase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARRs	Reakcje związane z podaniem (z ang. <i>Administration-Related Reactions</i> )
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
AUC <sub>0-21</sub>	Pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
C <sub>max</sub>	Maksymalne stężenie leku w surowicy (z ang. <i>maximum serum concentration</i> )
CTH	Chemioterapia
C <sub>trough</sub>	Minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (z ang. <i>serum trough concentration</i> )
ddAC	Schemat chemioterapii z udziałem doksorubicyny i cyklofosfamidu, typu <i>dose dense</i>
DDFS	Przeżycie wolne od wznowy uogólnionej (ang. <i>Distant Disease-Free Survival</i> )
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i> )
DRFI	Czas do wznowy odległej (ang. <i>Distant Recurrence-Free Interval</i> )
DXL	Docetaksel
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Badanie echokardiograficzne serca
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych (z ang. <i>Event-Free Survival</i> )
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>
ER	Receptory estrogenowe
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i> )
FDC	Preparat złożony, zawierający leki do stosowania w stałych dawkach, tj. niezależnie od masy i powierzchni ciała (z ang. <i>Fixed-Dose Combination</i> )

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
GGN	Górna granica normy
GM	Średnia geometryczna (z ang. <i>Geometric Mean</i> )
GMR	Wskaźnik (iloraz) średnich geometrycznych (z ang. <i>Geometric Mean Ratio</i> )
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )
HCPQ	<i>Healthcare Professional Questionnaires</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HT	Hormonoterapia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
iDFS	Przeżycie wolne od choroby/wznowy inwazyjnej (ang. <i>Invasive-Disease-Free Survival</i> )
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i> )
IRRs	Reakcje związane z wlewem (z ang. <i>Infusion-Related Reactions</i> )
ISH	Badanie hybrydyzacji <i>in-situ</i> (z ang. <i>In Situ Hybridization</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IV	Dożylnie (z ang. <i>intravenous</i> )
IV-P+H	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MedDRA	Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności regulacyjnych (z 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 (z ang. <i>Multi-Gated Acquisition Scan</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na.	Nieemożliwe do oszacowania (z ang. <i>Not Assessable</i> )
NCI-CTCAE	<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
nd.	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy korzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
NST	Rak piersi bez specjalnego typu (z ang. <i>No Special Type</i> ), dawniej – inwazyjny rak przewodowy



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> )
p.p.	Punkt procentowy
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i> )
PgR	Receptory progesteronowe
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PPQ	<i>Patient Preference Questionnaire</i>
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PXL	Paklitaksel
Q	Kwartyl
q3w	Co 3 tygodnie
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</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> )
rHuPH20	Ludzka rekombinowana hialuronidaza (z ang. <i>Recombinant Human Hyaluronidase</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTH	Radioterapia
SABCS	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SC	Podskórnice (z ang. <i>subcutaneous</i> )
SC-FDC-PH	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i> ) MedDRA
TASQ	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i>
TASQ-IV	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire–Intravenous</i>
TASQ-SC	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire–Subcutaneous</i>
T <sub>max</sub>	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo®, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*), w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®) i trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV®) i podskórnych (Herceptin SC®). Z tego względu możliwe i uzasadnione jest wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej nowej postaci leku we wskazaniach, w których zarejestrowane (i refundowane) są wymienione produkty jednoskładnikowe w oparciu o wyniki oceny ekspozycji na leki, tj. porównanie parametrów farmakokinetycznych. Ponadto zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie pogorszonej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków. Z tego względu analiza kliniczna produktu leczniczego Phesgo®, poza oceną skuteczności

i bezpieczeństwa obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

### 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 z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, 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 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia produktem skojarzonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań SC.

Do analizy klinicznej preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w sta-

tych dawkach, w postaci do wstrzyknięć podskórnych włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi: (1) wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy; (2) zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczzonego.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: (1) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]; (2) w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]; ponadto, z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego (ocena nowej postaci leku i związane z tym, przewidywane ograniczenie programu badań klinicznych do wybranych wskazań) włączano również badania, w których wnioskowaną interwencję stosowano jako adiuwant.
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: (1) pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego; (2) pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego; w skojarzeniach z chemioterapią, analogicznie jak zdefiniowano w opisie interwencji.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – (1) Skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [wczesny rak

piersi]; przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (iDFS) [wczesny rak piersi]; przeżycie wolne od progresji (PFS); całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); jakość życia. (2) Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). (3) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; immunogenność. (4) Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach).

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne); badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji (w tym – pragmatyczne); badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym badania oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej]; badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa].

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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 grupą kontrolną.

## Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, ekspozycji na podawane leki (farmakokinetyki) oraz dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania, pomiędzy terapią anty-HER2 nowym produktem złożonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC-FDC-PH) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+H): FeDeriCa (*Tan 2021, Wang 2021, Im 2021*) i PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*). W badaniach FeDeriCa i PHranceSCa uczestniczyły pacjentki z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi: przed rozpoczęciem leczenia systemowego (badanie FeDeriCa) lub po ukończeniu neoadiuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adiuwantowego (PHranceSCa).

Oba włączone badania były próbami wielośrodkowymi i międzynarodowymi, przeprowadzonymi bez zaślepienia (*open-label*), różniły się natomiast pod względem planu eksperymentalnego i etapu leczenia systemowego, w którym porównano terapie SC-FDC-PH i IV-P+H.

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po

wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paktitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anty-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jak adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). Aktualnie dostępne wyniki tego badania obejmują: (1) wyniki analizy głównej badania, dotyczące wyłącznie etapu leczenia neoadiuwantowego i operacyjnego – analiza przeprowadzona po ukończeniu leczenia chirurgicznego przez wszystkie pacjentki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r.; opisane w publikacji pełnotekstowej *Tan 2021*); (2) wyniki pogłębionej analizy farmakokinetycznej, w tym eksploracyjnej analizy zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia ekspozycji na lek (ang. *exposure-response analysis*); (3) wyniki analizy bezpieczeństwa zaktualizowanej po dodatkowych 12 miesiącach względem analizy głównej, obejmujące całość leczenia okołoperacyjnego, z wyodrębnieniem etapu neoadiuwantowego i adiuwantowego oraz łącznie (*updated descriptive safety data*; data odcięcia danych do analizy: 10 lipca 2020 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *Im 2021*). Natomiast ocena skuteczności całości leczenia okołoperacyjnego, z uwzględnieniem leczenia adiuwantowego oraz etap dodatkowej obserwacji po ukończeniu leczenia (3 lata od momentu ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę) są jeszcze w toku.

W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adiuwantowego anty-HER2: IV-P+H→SC-FDC-PH (grupa A) lub SC-FDC-PH→IV-P+H (grupa B). Randomizowana faza *cross-over* trwała 6 cykli (skrzyżowanie grup następowało po ukończeniu 3 cyklu), następnie terapia anty-HER2 w badaniu była kontynuowana w schemacie grup równoległych, drogą podania wybraną przez pacjentkę po fazie *cross-over* (nierandomizowana faza kontynuacji leczenia – do ukończenia 18 cykli terapii anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*).

Skuteczność ocenianej terapii w porównaniu do komparatora oceniono w badaniu FeDeriCa (w leczeniu neoadiuwantowym); bezpieczeństwo oceniono w obu badaniach z randomizacją (FeDeriCa – bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem; PHranceSCa – bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym). Ponadto w badaniu FeDeriCa porównano SC-FDC-PH do IV-P+H pod względem profilu farmakokinetycznego (po 7 cyklu leczenia systemowego – przedoperacyjnie), a w badaniu PHranceSCa przeprowadzono szczegółową ocenę potencjalnych korzyści pozaklinicznych związanych z nową, ocenianą postacią i drogą podania terapii anty-HER2 (SC-FDC-PH) względem postaci standardowej (IV-P+H).

Jedynym wspólnym zakresem oceny w badaniach PHranceSCa i FeDeriCa była ocena bezpieczeństwa terapii w leczeniu adiuwantowym, jednak z badania FeDeriCa dostępne są dane obejmujące całość tego etapu, tj. do 14 cykli,

natomiast z badania PHranceSCa – dane dotyczące 3 cykli, z fazy randomizowanej (*cross-over*) oraz dane z fazy kontynuacji, tj. okresu podawania pozostałych cykli, w której podział na grupy stosujące porównywane interwencje był nielosowy i inny, niż w fazie *cross-over*. Wobec różnic w zakresie schematów badawczych i definicji punktów końcowych (w tym okresów obserwacji) nie przeprowadzono ilościowej meta-analizy wyników włączonych badań RCT.

Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo-zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, ani badań bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC. Nie zidentyfikowano także opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających SC-FDC-PH pod względem któregośkolwiek z poszukiwanych punktów końcowych.

#### Skuteczność kliniczna (badanie FeDeriCa) – leczenie neoadiuwantowe

##### Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

W populacji ITT badania FeDeriCa nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym, w obu grupach pCR wystąpiła u blisko 60% pacjentek (59,7% vs 59,5%), a 95-procentowe przedziały ufności wokół oszacowanych odsetków pokrywały się prawie całkowicie: 59,7% (95% CI: 53,3; 65,8) vs 59,5% (95% CI: 53,2; 65,6); RR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,9721.

W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem kilku najmniejszych subpopulacji, obejmujących 1–5% pacjentek, w których oszacowania RR były mało precyzyjne (szerokie przedziały ufności) oraz dwóch większych podgrup (w obu przypadkach obejmujących 21% populacji ITT): chorych z otyłością ( $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) i pacjentek rasy azjatyckiej. U chorych z otyłością pCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 63% chorych w grupie IV-P+H; RR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08). W podgrupie chorych rasy azjatyckiej pCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 48% chorych w grupie IV-P+H; RR = 1,26 (95% CI: 0,89; 1,80).

### Odpowiedź kliniczna

Odsetki chorych, u których stwierdzono wystąpienie klinicznej odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 83,1% vs 85,3%. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

## Bezpieczeństwo

### Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

*Analiza główna – leczenie neoadiuwantowe (Tan 2021)*

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Profil bezpieczeństwa w grupie leczonej SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (100% vs 99,6%), jak również zdarzeń ciężkich (16,1% vs 17,9%) i poważnych (w 3–5 st. nasilenia; 48,8% vs 52,8%). Istotność statystyczną osiągnęła nie-

wielka (2 p.p.) różnica w odsetku chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z którymkolwiek z badanych leków, na niekorzyść SC-FDC-PH: 99,6% vs 97,2%, RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05); NNH = 43 (95% CI: 22; 506). Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE związanego z którymkolwiek z badanych leków w porównywanych grupach było jednak zbliżone (10,5% vs 9,9%). W badaniu wystąpiły 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w grupie SC-FDC-PH i IV-P+H. Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2.

Bezpieczeństwo kardiologiczne Grupy SC-FDC-PH i IV-P+H nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia żadnego z I-rzędowych ani II-rzędowych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych. W trakcie systemowego leczenia neoadiuwantowego odnotowano obniżenie LVEF o ponad 5% względem wartości wyjściowej u chorych w obu badanych grupach. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania leczenia w badaniu FeDeriCa u 2,4% chorych w grupie SC-FDC-PH i u 2,8% chorych w grupie IV-P+H; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadiuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PH ukończyły CTH bez konieczności opóźnienia dawek dokсорubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+H (różnice istotne statystycznie): 87,5% vs 78,0%; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25); NNT = 11 (95% CI: 6; 267) w przypadku obu leków cytotoksycznych. Z kolei leczenie IV-P+H, w porównaniu z terapią SC-FDC-PH, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności

modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84). Odsetek chorych niewymagających opóźnienia podania terapii anty-HER2 był liczbowo wyższy w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H: 70,4% niewymagających opóźnienia podania pertuzumabu i trastuzumabu w postaci FDC SC vs 68,0% niewymagających opóźnienia wlewu pertuzumabu IV i 66,3% niewymagających opóźnienia wlewu trastuzumabu IV.

Reakcje związane z podaniem Terapia neoadiuwantowa anty-HER2 podawana w postaci SC-FDC-PH związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia układowych reakcji niepożądanych związanych z wstrzyknięciem lub wlewem, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 10,3%; RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,38); NNT = 11 (95% CI: 8; 20). Z kolei reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano wyłącznie w grupie SC-FDC-PH, u 12,9% chorych; RR = 66,04 (95% CI: 4,07; 1072,65); NNH = 8 (95% CI: 6; 12).

Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) Niedokrwistość w stopniu 3 lub 4 występowała istotnie rzadziej w grupie chorych przyjmujących terapię anty-HER2 w postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 4,4%; RR = 0,28 (95% CI: 0,08; 0,98); NNT = 32 (95% CI: 17; 346). Pozostałe poważne AEs zgłoszone w badaniu występowały ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$  w  $\geq 1$  z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia W przypadku trzech AEs stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia u chorych w grupie SC-FDC-PH, względem grupy IV-P+H: łagodnej lub umiarkowanej neutropenii [10,5% vs 17,5%; RR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94);

NNT = 15 (95% CI: 8; 108)], łagodnej lub umiarkowanej leukopenii [5,2% vs 12,3%; RR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,79); NNT = 15 (95% CI: 9; 47)] oraz łagodnej lub umiarkowanej reakcji związanej z wlewem [3,6% vs 13,1%; RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57); NNT = 11 (95% CI: 8; 22)]. Pozostałe często zgłaszane AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

Immunogenność Przeciwciała przeciwko pertuzumabowi stwierdzano w obu grupach u <5%, a przeciwciała przeciwko trastuzumabowi – u <1% pacjentek. Różnice w ryzyku wystąpienia przeciwciał pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H nie były istotne statystycznie. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 odnotowano u <1% chorych w grupie SC-FDC-PH. Uzyskane wyniki nie wskazują na pogorszenie farmakokinetyki, skuteczności lub bezpieczeństwa u pacjentek, które wytworzyły przeciwciała, należy jednak mieć na uwadze, że – z uwagi na rzadkie występowanie przeciwciał – liczebności analizowanych podgrup były bardzo niskie.

*Analiza zaktualizowana – leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe i ogółem (Im 2021)*

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, niezależnie od etapu leczenia. Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem anty-HER2 w okresie leczenia adiuwantowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie SC-FDC-PH: 60,1% vs 46,8%, RR = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51); NNH = 8 (95% CI: 5; 22); co jednak nie dotyczyło ciężkich lub poważnych AEs związanych z leczeniem anty-HER2, które występowały ze zbliżoną częstością, niezależnie od postaci terapii i etapu leczenia. Za zwiększoną częstość AEs związanych z leczeniem

anty-HER2 wśród leczonych SC-FDC-PH, względem IV-P+H, odpowiadała istotnie wyższa częstość reakcji związanych z wlewem/wstrzyknięciem w tej grupie w okresie adiuwantowym: 17,3% vs 4,8%, RR = 3,64 (95% CI: 1,97; 6,74), NNH = 8 (95% CI: 5; 22). Wszystkie tego typu reakcje odnotowane w okresie leczenia adiuwantowego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ponadto w całym okresie terapii (neoadiuwant + adiuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)], a w okresie leczenia adiuwantowego – istotnie niższe ryzyko neutropenii lub gorączki neutropenicznej [12,5% vs 19,4%, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), NNT = 15 (95% CI: 8; 181)]. W zakresie pozostałych AEs podlegających monitorowaniu w badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu porównywanych grupach, bez względu na etap leczenia. Odnotowano 4 zgony (po 2 na grupę), z czego jeden mógł mieć związek z leczeniem (w okresie leczenia adiuwantowego, w grupie leczonej dożylnie).

**Bezpieczeństwo kardiologiczne** W analizie zaktualizowanej częstość II-rzędowych zdarzeń sercowych (wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory – niewydolność serca w stopniu NYHA II, zdefiniowanej jako spadek LVEF o  $\geq 10$  p.p. do bezwzględnej wartości LVEF  $< 50\%$ , potwierdzony w drugiej ocenie) była istotnie niższa w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu do grupy IV-P+H: 0,8% vs 4,0%, RR = 0,20 (95% CI: 0,04; 0,92), NNT = 32 (95% CI: 18; 198).

**Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała** Ogółem profil zdarzeń niepożądanych oce-

nianej terapii był spójny w grupach chorych wyróżnionych na podstawie kwartyli masy ciała, zarówno pomiędzy porównywanymi interwencjami, jak i wewnątrz ramion badania; w tym u chorych o najniższej masie ciała ( $< 58$  kg). Jedynie w odniesieniu zdarzenia zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej jednej dysfunkcji serca („niewydolność serca” wg MedDRA), w subpopulacji chorych o masie ciała w zakresie 65,0–77,0 kg (3 kwartyli), obserwowano istotnie mniejsze ryzyko u chorych leczonych SC-FDC-PH w porównaniu do leczonych IV-P+H, w okresie leczenia adiuwantowego [4,8% vs 20,6%, RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,78), NNT = 7 (95% CI: 4; 23)] i w całym okresie terapii systemowej [12,9% vs 34,9%, RR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,77), NNT = 5 (95% CI: 3; 14)].

#### **Bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki) [badanie PHranceSCa]**

**Ogólny profil zdarzeń niepożądanych** W fazie *cross-over* badania profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia IV-P+H. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PH: 36,3% vs 18,8%; RR = 1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH = 6 (95% CI: 4; 13). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 5\%$  pacjentek) były popromienne uszkodzenie skóry, reakcja w miejscu wkłucia, biegunka, zmęczenie i uderzenia gorąca. Spośród wymienionych tylko reakcja w miejscu wkłucia występowała istotnie statystycznie częściej w fazach leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu z fazami IV-P+H, zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6; odpowiednio 30% vs 0% [RR = 49,00 (95% CI: 3,03; 792,17); NNH =



4 (95% CI: 3; 6)] i 15% vs 0% [RR = 25,00 (95% CI: 1,51; 415,20); NNH = 7 (95% CI: 5; 15)]. Istotnie częściej w czasie leczenia SC-FDC-PH występowały reakcje związane z podaniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 23,8% vs 5,6%; RR = 4,22 (95% CI: 2,11; 8,44); NNH = 6 (95% CI: 4; 10). Nie odnotowano natomiast wystąpienia reakcji związanych z podaniem w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. W okresie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej niż w fazie IV-P+H występowały także reakcje miejscowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem: 22,5% vs 0,6%; RR = 36,00 (95% CI: 5,00; 259,41); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Istotnie rzadziej w cyklach SC-FDC-PH, w porównaniu do cykli IV-P+H, obserwowano natomiast zdarzenia płucne związane z podaniem: 6,9% vs 15,6%; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,86); NNT = 12 (95% CI: 7; 53). Pozostałe oceniane kategorie AEs, w tym większość zdarzeń podlegających monitorowaniu z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem (poza opisanymi wyżej reakcjami związanymi z podaniem), jak również AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, występowały ze zbliżoną częstością w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H lub nie występowały wcale. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły; żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adiuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adiuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były lic-

bowo wyższe u chorych leczonych IV-P+H. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PH stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+H. Nie odnotowano żadnych zgonów.

Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego W fazie *cross-over* nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, a ryzyko wystąpienia spadku frakcji wyrzutowej serca (o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej  $< 50\%$ ) nie różniło się istotnie pomiędzy okresami leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H. W fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, ani spadku frakcji wyrzutowej serca u leczonych chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE w okresach leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* było zbliżone. Poza dwoma przypadkami ciężkiego spadku frakcji wyrzutowej serca (po 1 w okresie leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H), odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem. Nie wystąpił żaden zgon. W fazie kontynuacji leczenia w badaniu ciężkie AEs wystąpiły u 3 pacjentek leczonych SC-FDC-PH; żadne ze zdarzeń nie było związane z leczeniem. Nie odnotowano żadnego zgonu.

Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$  w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane W fazie *cross-over* co najmniej 1 nieciężkie AEs wystąpiło u 48,1% w okresie leczenia SC-FDC-PH i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+H, różnica pomiędzy okresami była istotna statystycznie; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76); NNH = 8 (95% CI: 5; 57). Za zwiększenie ryzyka nieciężkich AEs w cyklach podawania SC-FDC-PH odpowiadała głównie istotnie większa częstość nieciężkich

reakcji w miejscu wstrzyknięcia: 22,5% vs 0,0%; RR = 73,00 (95% CI: 4,52; 1179,24); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Częstość pozostałych nieciężkich, najczęściej zgłaszanych AEs była w porównywalnych okresach zbliżona. Częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie IV-P+H – biegunkę, ból głowy i ból stawu.

Opóźnienie podania leków anti-HER2 W fazie *cross-over* opóźnienie podania leków anti-HER2 odnotowywano ze zbliżoną częstością w cyklach SC-FDC-PH oraz w cyklach IV-P+H. W etapie kontynuacji leczenia nieco częściej (12,4% vs 9,5%) opóźniano podanie SC-FDC-PH w porównaniu do IV-P+H.

#### Farmakokinetyka (badanie FeDeriCa)

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia ( $C_{trough}$ ) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a  $C_{trough}$  trastuzumabu – 1,33 (90% CI: 1,24 ; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PH obserwowano niższe niż w grupie IV-P+H średnie maksymalnych stężeń ( $C_{max}$ ) pertuzumabu i trastuzumabu, przy dłuższym czasie do osiągnięcia stężeń maksymal-

nych ( $T_{max}$ ). W konsekwencji ekspozycja na stosowane leki anti-HER2 po podaniu obu postaci terapii była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów  $AUC_{0-21}$ .

Pogłębiona analiza farmakokinetyki i zależności odpowiedzi od ekspozycji nie wskazywała na: (i) konieczność modyfikacji dawki SC-FDC-PH w podgrupach (w tym u chorych różniących się masą ciała i wyjściowym stężeniem albumin); (ii) wpływ łącznego podawania pertuzumabu z trastuzumabem w postaci FDC na farmakokinetykę trastuzumabu (brak interakcji pomiędzy pertuzumabem a trastuzumabem); (iii) związek ekspozycji na pertuzumab, podawany łącznie z trastuzumabem w postaci FDC zamiast postaci IV, ze skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania terapii trastuzumab + pertuzumab.

#### Ocena drogi podania terapii anti-HER2 (badanie PHranceSCa)

##### Ocena drogi podania przez pacjentki

Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ) Po przyjęciu terapii anti-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PH i IV-P+H) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,5; 90,2) wszystkich pacjentek w badaniu PHranceSCa wskazało SC-FDC-PH jako preferowaną postać podania. Na prośbę o określenie siły preferencji większość chorych preferujących postać SC-FDC-PH wskazywała na bardzo silną preferencję, a najczęściej wskazywanymi przyczynami takiego wyboru był krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leku. Postać IV-P+H wskazało jako preferowaną 13,8% pacjentek.

Wybór terapii do kontynuacji leczenia Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończe-

niu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adiuwantowej anti-HER2 postać SC-FDC-PH, względem IV-P+H. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PH jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+H lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PH. Natomiast wolę kontynuacji terapii anti-HER2 postacią IV-P+H wyraziło 13,1% chorych.

**Jakość życia (TASQ)** W 4 na 5 ocenianych domen kwestionariusza TASQ – zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia – średni wynik punktowy, wskazujący na wyższą jakość życia pacjentek, uzyskano po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do okresu IV-P+H; wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie; MD (95% CI) równe, odpowiednio, 23,40 (95% CI: 18,85; 27,95); 0,80 (95% CI: 0,58; 1,02); 1,60 (95% CI: 1,39; 1,81); 33,20 (95% CI: 28,64; 37,76). Natomiast w domenie wpływu na funkcjonowanie fizyczne wynik w okresie SC-FDC-PH był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+H; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89). Ponadto w odpowiedzi na pytanie 1 TASQ istotnie więcej chorych zadeklarowało bycie „bardzo zadowolonymi” z drogi podania terapii anti-HER2 po okresie leczenia SC-FDC-PH niż po okresie leczenia IV-P+H [RR = 2,24 (95% CI: 1,67; 3,02); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)]; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PH vs IV-P+H pacjentki wskazywały opcje „zadowolona” [RR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,98); NNH = 9 (95% CI: 5; 127)] lub „ani zadowolona ani niezadowolona” [RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,37); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)]. W odpowiedzi na

pytanie 5 TASQ istotnie więcej pacjentek zadeklarowało brak poczucia ograniczenia w związku z podawaniem leków w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H) [RR = 2,07 (95% CI: 1,64; 2,62); NNT = 3 (95% CI: 3; 4)], a istotnie mniej – poczucie pewnego [RR = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,33); NNT = 7 (95% CI: 5; 11)] lub znacznego [RR = 0,26 (95% CI: 0,10; 0,69); NNT = 12 (95% CI: 7; 33)] ograniczenia w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H). W odpowiedzi na pytanie 8 TASQ istotnie mniej pacjentek oceniło, że tracą „dużo” [RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)] lub „trochę” [RR = 0,21 (95% CI: 0,12; 0,36); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] czasu w związku z podaniem SC-FDC-PH niż w związku z podaniem IV-P+H. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do etapu podawania IV-P+H pacjentki istotnie częściej deklarowały, że uzyskują „dużo” [RR = 13,75 (95% CI: 5,10; 37,04); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] lub „trochę” czasu na inne aktywności [RR = 14,00 (95% CI: 4,43; 44,24); NNT = 5 (95% CI: 4; 6)]. W odpowiedzi na pytanie 11 TASQ w obu okresach leczenia większość pacjentek wskazywała jako preferowaną drogę SC (dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę SC jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H). Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

**Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*)** Notowane średnie zmiany wskaźnika EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* względem wartości wyjściowej były minimalne i porównywalne pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H.

### Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

Czas podawania terapii Mediany czasu przygotowania leków do podania w pokoju przygotowywania leków były liczbowo krótsze w cyklach SC-FDC-PH (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+H (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PH był całkowity czas przebywania pacjentki (mediany w zakresie 33–50 min. vs 130–300 min.) i czas podawania leków w gabinecie zabiegowym (7-8 min. vs 60–150 min.). Ponadto stosowanie postaci IV-P+H wymagało w przypadku znacznej części pacjentek (44/80–55/80, tj. 55,0–68,8%, w zależności od cyklu) założenia nowego dostępu żylnego, co wiązało się z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia Większość personelu medycznego, podającego terapię anti-HER2 pacjentkom włączonym do badania w gabinecie zabiegowym odpowiedziało zdecydowanie twierdząco/twierdząco („zdecydowanie zgadzam się” + „zgadzam się”) na pytania o możliwość przyjmowania terapii poza pokojem wlewów (22,6% + 21,4%), możliwość bardziej elastycznego planowania leczenia (45,3% + 28,3%), przyjmowania większej liczby chorych poza pokojem wlewów (37,1% + 37,1%), prawdopodobne skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w pokoju wlewów (35,2% + 35,2%), możliwość poświęcenia więcej czasu na kształcenie i rozwój (31,4% + 21,4%) oraz na zadania administracyjne dotyczące chorych (30,2% + 20,1%), możliwość spędzania mniej czasu w ośrodku przez pacjentki (60,4% + 25,2%) – w przypadku zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-

PH. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PH (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH umożliwiłoby przydzielenie personelu do innych jednostek szpitala (większość odpowiedzi neutralnych). Profesjonaliści medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w większości zdecydowanie potwierdzili, że w przypadku zastąpienia wszystkich podań SC-FDC-PH podaniami IV-P+H zwiększeniu uległaby dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece (50,6% + 28,8%), czynności związane z podawaniem leków zajmowałyby mniej czasu (46,3% + 26,3%), dzięki postaci gotowej do podania możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu (56,3% + 23,1%) i ograniczenie marnowania leków (55,0% + 21,9%), a dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu wymagałoby mniej miejsca w aptece (48,1% + 24,4%); ponadto ograniczone zostałyby procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu (48,8% + 31,3%). Respondenci w większości (48,8% + 31,3%) zdecydowanie zgadzali się również ze stwierdzeniem, że postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

### Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność

W ocenie zdecydowanej większości personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym postacią terapii pertuzumab + trastuzumab najwygodniejszą dla pacjentki (86,8%), najlepszą z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w ośrodku (79,2%), zajmującą najmniej czasu od rozpoczęcia do za-

kończenia podania (95,6%), wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (86,2%) oraz preferowaną przez pacjentki (77,4%) była terapia SC-FDC-PH. Także pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PH jako zajmującą najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (ocena z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku; 87,5%) oraz wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (takich jak czas pracy pielęgniarki czy koszty placówki) w związku z przygotowaniem i podaniem leku (86,9%).

Rekomendowana droga podania W odpowiedzi na pytanie „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?” większość (67,3%) profesjonalistów medycznych wskazało odpowiedź „zawsze”.

## Wnioski

Prowadzenie terapii skojarzonej anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi jest formą leczenia preferowaną przez pacjentki, bardziej komfortową zarówno dla chorych, jak i dla personelu medycznego oraz pozwalającą na uzyskanie znaczących oszczędności czasu pracy w procesie przygotowywania i podawania leku, w porównaniu ze stosowaniem standardowych (jednostkowych) postaci pertuzumabu (dostępnego wyłącznie w postaci do wlewów dożylnych) i trastuzumabu. Wymienione korzyści uzyskiwane są przy nie pogorszonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. Różnice w profilu zdarzeń niepożądanych dotyczą głównie reakcji związanych z podaniem – postać do wstrzyknięć podskórnych rzadziej niż wlewy dożylne powoduje

ogólnoustrojowe reakcje związane z podaniem, kosztem zwiększonego ryzyka reakcji miejscowych. Wykazano, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab uzyskiwana w terapii z zastosowaniem wnioskowanego produktu złożonego jest co najmniej równoważna do obserwowanej przy zastosowaniu preparatów dożylnych, w związku z czym dowiedziona efektywność kliniczna i praktyczna aktualnie stosowanych postaci tych leków może być ekstrapolowana na wszystkie wskazania, w których zostały zarejestrowane. Refundacja produktu leczniczego Phesgo®, obok postaci dożylnej, ułatwi specjalistom indywidualizację i optymalizację terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przy bardziej efektywnym zużyciu zasobów medycznych i niemedycznych. W warunkach dotkliwej presji jaką wywiera na system ochrony zdrowia pandemia COVID-19, korzyści w postaci ograniczenia czasochłonności i pracochłonności analizowanej terapii onkologicznej, uzyskiwane dzięki zastąpieniu terapii dożylnej gotowym do podania, podskórnym preparatem Phesgo®, będą szczególnie cenne.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo<sup>®</sup>, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*), w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta<sup>®</sup>) i trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV<sup>®</sup>) i podskórnych (Herceptin SC<sup>®</sup>). Z tego względu możliwe i uzasadnione jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej nowej postaci leku we wskazaniach, w których zarejestrowane (i refundowane) są wymienione produkty jednoskładnikowe w oparciu o wyniki oceny ekspozycji na leki, tj. porównanie parametrów farmakokinetycznych. Ponadto zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, niegorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków. Z tego względu analiza kliniczna produktu leczniczego Phesgo<sup>®</sup>, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

## 2 Metodyka

Analizę kliniczną 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 z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożyw-

Phesgo<sup>®</sup>  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

czego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

## 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

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

Przeszukano również doniesienia z konferencji i kongresów następujących towarzystw naukowych (przeszukiwano doniesienia z lat 2019–2021 r., wyszukiwanie aktualne na dzień 6 lipca 2021 r.):

- *European Society for Medical Oncology* (ESMO; <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/>);
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO; <https://meetings.asco.org/am/abstracts-posters/>);
- *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS; <https://www.sabcs.org/Resource-Library/>);

oraz serwis internetowy producenta wnioskowanego leku, udostępniający materiały konferencyjne:

- *Roche's International Medical Congress Platform* (MEDICALLY; <https://medically.roche.com/global/en.html>).



## 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 najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia, zdarzenia niepożądane, ocenę profilu farmakokinetycznego i dodatkowych korzyści związanych z drogą podania.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (bez randomizacji). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach bibliografii biomedycznej, obejmujących badania pierwotne i opracowania wtórne. Liczby trafień dla każdej kwerendy przedstawiono w załączniku.

Tabela 1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane).

Nr	PubMed	Embase	Cochrane
1	trastuzumab[all] OR trastuzumab[mh]	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim	trastuzumab
2	pertuzumab[all] OR pertuzumab[nm]	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab) AND [embase]/lim	pertuzumab
3	#1 AND #2	#1 AND #2	#1 AND #2
4	„fixed dose”[all]	'fixed dose' AND [embase]/lim	"fixed dose"
5	Hyaluronidase[all]	hyaluronidase AND [embase]/lim	hyaluronidase
6	#4 OR #5	#4 OR #5	#4 OR #5
7	#3 AND #6	#3 AND #6	#3 AND #6
8	PHESGO[tw]	phesgo AND [embase]/lim	phesgo
9	#7 OR #8	#7 OR #8	#7 OR #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 6 lipca 2021 roku.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

Tabela 2. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<p>Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy;</li> <li>zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczzonego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny HER2-dodatni rak piersi bez obecności czynników wysokiego ryzyka wznowy (takich jak pierwotna nieoperacyjność guza, zajęte węzły chłonne, ujemny stan receptorów hormonalnych), stanowiących wskazania do zastosowania skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem;</li> <li>zaawansowany HER2-dodatni rak piersi, w progresji po pierwszej lub kolejnych liniach leczenia systemowego</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<p>Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]*;</li> <li>w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych</li> <li>dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<p>Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego;</li> <li>pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego;</li> </ul> <p>w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie jako zdefiniowano przy opisie interwencji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych</li> <li>dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub Herceptin</li> </ul>
<b>Punkty końcowe /Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite / śmiertelność (OS);</li> <li>przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [wczesny rak piersi];</li> <li>przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej (iDFS) [wczesny rak piersi];</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> <li>całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi];</li> <li>odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa);</li> </ul> </li> </ul>	<p>Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania).</p> <p>Nie uwzględniano wyników wstępnych, tj. analiz śródkresowych, jeżeli były dostępne wyniki analizy głównej z danego badania.</p> <p>Nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkových wyników</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o jakość życia.</li> <li>• Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne).</li> <li>• Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zdarzenia niepożądane;</li> <li>o immunogenność.</li> </ul> </li> <li>• Ocena drogi podania: <ul style="list-style-type: none"> <li>o korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek (wszystkie wyniki raportowane w badaniach);</li> <li>o korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach).</li> </ul> </li> </ul> <p>Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.</p>	<p>w stosunku do publikacji pełnotekstowej (w przypadku badań opublikowanych).</p>
<b>Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne);</li> <li>• badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji (w tym – pragmatyczne);</li> <li>• badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym badania oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej];</li> <li>• badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>)</li> <li>• opisy przypadków;</li> <li>• analizy ekonomiczne;</li> <li>• opracowania wtórne**</li> </ul>

\* zgodnie z ChPL Phesgo w przypadku zastosowania pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi leczenie pertuzumabem + trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, bez skojarzenia z chemioterapią, do 18 cykli terapii anty-HER2 łącznie; wniosek o refundację leku Phesgo obejmuje tylko cykle podawane przedoperacyjnie (neoadiuwant); z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego (ocena nowej postaci leku i związane z tym, przewidywane ograniczenie programu badań klinicznych do wybranych wskazań) za zasadne uznano poszerzenie definicji interwencji w przeglądzie systematycznym o terapię adiuwantową; szczegółowo przyjęte kryteria włączenia uzasadniono w APD (*APD Phesgo 2021*);

\*\* z wyjątkiem raportów HTA i przeglądów systematycznych, spełniających kryteria odrębnie określonych w rozdz. 2.1.6

Do przeglądu kwalifikowano zarówno badania opublikowane (posiadające pełnotekstowe publikacje w czasopismach naukowych), jak i badania nieopublikowane (pod warunkiem dostępności wyników z innych źródeł – w rejestrach badań klinicznych, doniesieniach konferencyjnych i/lub udostępnienia niepublikowanego raportu z badania przez Zleceniodawcę analizy). W wyszukiwaniu nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

### 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:

**Phesgo®**

(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- *Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*;
- 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 leczenia produktem skojarzonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań SC, 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*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (A.P i M.K.) 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 (R.W.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy A.P. i M.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (R.W.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) – *Risk of Bias Tool*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). Dodatkowo przeprowadzono ocenę punktową w klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Wiarygodność zewnętrzną przedyskutowano w ramach dyskusji wyników i ograniczeń.

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie wyników dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH (ang. *number needed to treat/ number needed to harm*). 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. Dla różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników ciągłych szacowano różnice średnich względem wartości wyjściowych (MD – ang. *mean difference*). Wyniki typu czas do zdarzenia porównywano za pomocą hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę

wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe i zasadne, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonywano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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 systematycznego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie 33 rekordy odnoszące się do opracowań wtórnych, które analizowano w postaci tytułów i streszczeń. Do etapu selekcji pełnych tekstów zakwalifikowano 4 prace, z których żadna nie spełniła kryteriów włączenia.

### 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w 3 bazach bibliograficznych, wykonanego z datą odcięcia 6 lipca 2021 r., uzyskano łącznie 84 trafienia: 14 w Pubmed, 51 w Embase i 19 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 15 duplikatów. Do oceny włączono ponadto 2 doniesienia konferencyjne odnalezione w ramach przeglądu konferencji.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 73 pozycje, spośród których 60 wykluczono na tym etapie – 33 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe, w 24 przedmiot oceny stanowiła interwencja inna niż zdefiniowana, a 3 opisywały badania pierwotne innego rodzaju niż poszukiwane.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 13 prac, spośród których 7 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wśród wykluczonych, 2 prace nie spełniły kryteriów zdefiniowanych dla ocenianej interwencji, 1 praca nie stanowiła raportu z badania pierwotnego, 1 – przedstawiała wyniki analizy śródkresowej (abstrakt konferencyjny) badania, dla którego zidentyfikowano również wyniki analizy głównej, 2 doniesienia konferencyjne nie zawierały nowych ani dodatkowych danych w stosunku do publikacji pełnotekstowej, ponadto 1 publikacja była erratą do artykułu włączonego do analizy, ale zawierała korekty, które były już uwzględnione w pozyskanej, najbardziej aktualnej wersji artykułu. Do analizy włączono ponadto 2 rekordy w rejestrach badań klinicznych, zidentyfikowane w źródłach innych niż bibliograficzne bazy danych. Ostatecznie włączono łącznie 6 prac (3 artykuły pełnotekstowe, 1 doniesienie konferencyjne prezentujące nowe dane z badania opublikowanego oraz 2 rekordy z rejestrów badań klinicznych zawierające dodatkowe dane), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

W rezultacie opisanego wyżej procesu selekcji do przeglądu badań pierwotnych włączono następujące źródła danych, dotyczące dwóch badań pierwotnych:

- badania z randomizacją – 2:

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

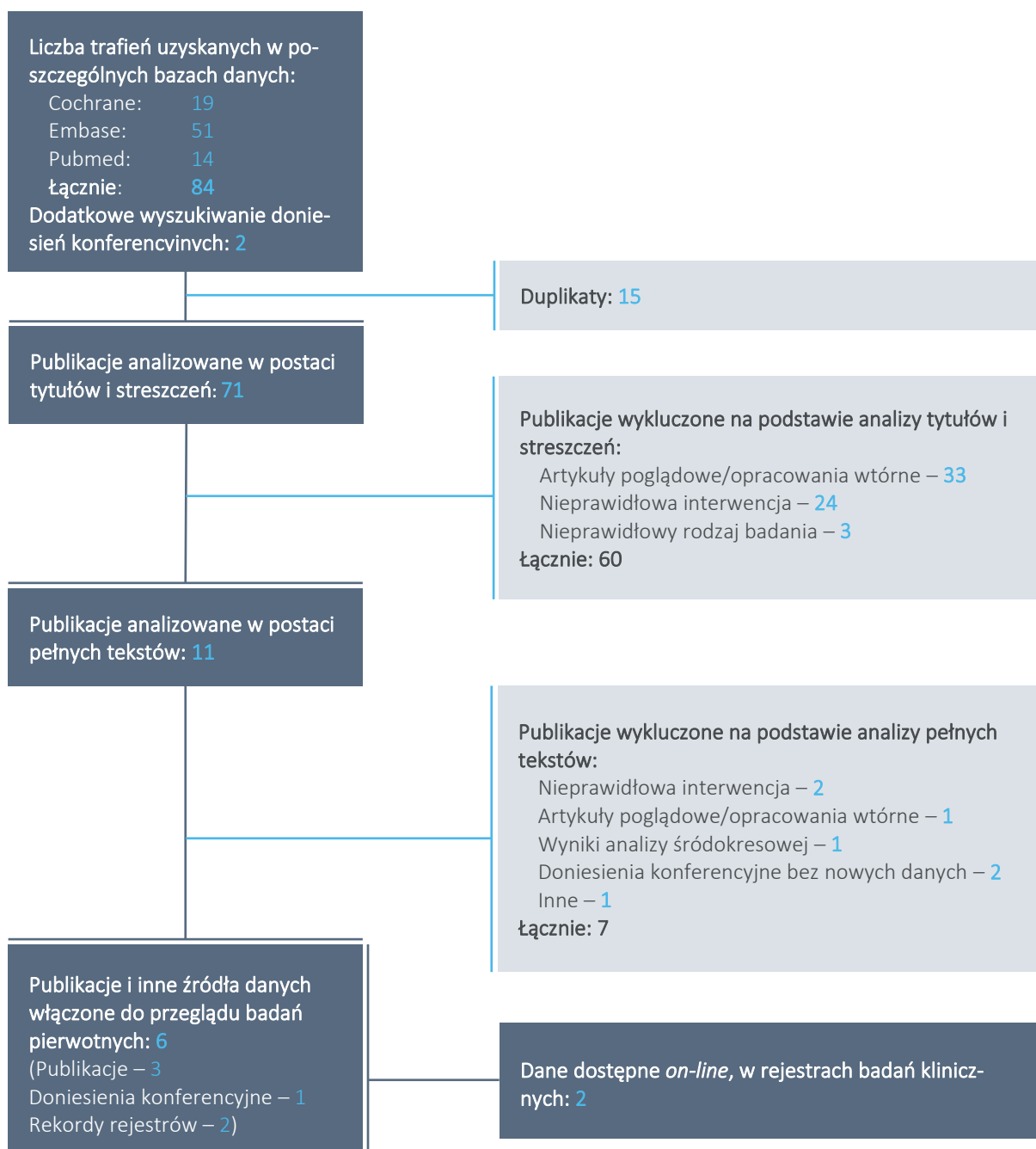
w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- badanie FeDeriCa: *Tan 2021* (publikacja główna z suplementem i protokołem badania w załączeniu), *Wang 2021* (publikacja dodatkowa), *Im 2021* (poster konferencyjny);
- badanie PHranceSCa: *O'Shaughnessy 2021* (publikacja główna z suplementami), *EU CTR 2018-002153-30* (rekord z rejestru europejskiego, zawierające wyniki dla dodatkowych punktów końcowych i uzupełniające informacje dotyczące metodyki badania), (rekord z rejestru FDA, w tym załączony protokół badania, źródło uzupełniających informacji dotyczących metodyki);
- badania obserwacyjne – 0.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej, za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.



## 5 Pertuzumab/trastuzumab (FDC) versus pertuzumab + trastuzumab – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 2 badania z randomizacją, przeprowadzone w populacji chorych na wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi, w których porównywano terapię anti-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (H) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych (IV-P+H): FeDeriCa (*Tan 2021, Wang 2021, Im 2021*) i PHranceSCa (*O’Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*). Ocena przeprowadzona we wspomnianych badaniach odnosiła się do skuteczności klinicznej (FeDeriCa), bezpieczeństwa (FeDeriCa i PHranceSCa), profilu farmakokinetycznego (FeDeriCa) oraz oceny drogi podania porównywanych terapii z perspektywy pacjentek i personelu medycznego (PHranceSCa).

Oba włączone badania były próbami wieloośrodkowymi i międzynarodowymi, przeprowadzonymi bez zaślepienia (*open-label*), różniły się natomiast pod względem planu eksperymentalnego i etapu leczenia systemowego, w którym porównano terapię SC-FDC-PH i IV-P+H.

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anti-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anti-HER2, jako adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). Aktualnie dostępne wyniki tego badania obejmują: (1) wyniki analizy głównej badania, dotyczące wyłącznie etapu leczenia neoadiuwantowego i operacyjnego – analiza przeprowadzona po ukończeniu leczenia chirurgicznego przez wszystkie pacjentki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r.; opisane w publikacji pełnotekstowej *Tan 2021*); (2) wyniki pogłębionej analizy farmakokinetycznej, w tym eksploracyjnej analizy zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia

ekspozycji na lek (ang. *exposure-response analysis*); (3) wyniki analizy bezpieczeństwa zaktualizowanej po dodatkowych 12 miesiącach względem analizy głównej, obejmujące całość leczenia okołoperacyjnego, z wyodrębnieniem etapu neoadiuwantowego i adiuwantowego oraz łącznie (*updated descriptive safety data*; data odcięcia danych do analizy: 10 lipca 2020 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *Im 2021*). Natomiast ocena skuteczności całości leczenia okołoperacyjnego, z uwzględnieniem leczenia adiuwantowego oraz etap dodatkowej obserwacji po ukończeniu leczenia (3 lata od momentu ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę) są jeszcze w toku.

W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adiuwantowego anty-HER2: IV-P+H→SC-FDC-PH (grupa A) lub SC-FDC-PH→IV-P+H (grupa B). Randomizowana faza *cross-over* trwała 6 cykli (skrzyżowanie grup następowało po ukończeniu 3 cyklu), następnie terapia anty-HER2 w badaniu była kontynuowana w schemacie grup równoległych, drogą podania wybraną przez pacjentkę po fazie *cross-over* (nierandomizowana faza kontynuacji leczenia – do ukończenia 18 cykli terapii anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*).

Głównym celem badania FeDeriCa było wykazanie, że minimalne stężenie ( $C_{trough}$ ) pertuzumabu w surowicy podawanego w postaci SC-FDC-PH jest w 7 cyklu leczenia systemowego (przed 8 dawką leczenia systemowego) nie mniejsze (*non-inferior*) niż w przypadku standardowego podania dożylnego (IV-P+H); celem drugorzędowym było wykazanie analogicznej zależności dla trastuzumabu; niemniej planowaną liczebność próby zwiększono ponad minimum wyliczone dla oceny farmakokinetycznej, w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej także w ocenie skuteczności (całkowita odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe; pCR – *pathologic complete response*) i bezpieczeństwa. Natomiast w protokole badania PHranceSCa nie sformułowano formalnej hipotezy statystycznej, a w opisie wyników zaprezentowano wyłącznie statystyki opisowe (brak formalnych, statystycznych testów hipotez dotyczących porównań SC-FDC-PH i IV-P+H). Przyjęte podejście w analizie statystycznej badania PHranceSCa jest odpowiednie do głównego celu tej próby, który określono jako ocenę odsetka chorych wyrażających preferencję wobec terapii SC-FDC-PH (względem IV-P+H) po ukończeniu fazy *cross-over* (ocena kwestionariuszowa, potwierdzona wyborem terapii do kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach terapii adiuwantowej).

Szczegółowo metodykę badań FeDeriCa i PHranceSCa scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 3. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.

Badanie	FeDeriCa	PHranceSCa
Schemat badawczy	RCT, porównanie grup równoległych	RCT, z fazą <i>cross-over</i> (porównanie randomizowane) i fazą grup równoległych (bez randomizacji)
Hipoteza badawcza	Minimalne stężenie ( $C_{trough}$ ) pertuzumabu [I-rzędowy punkt końcowy] i trastuzumabu [II-rzędowy punkt końcowy] podawanych w postaci produktu złożonego, podskórnie (SC-FDC-PH) jest w 7 cyklu leczenia systemowego (przed 8 dawką) <u>nie mniejsze (<i>non-inferior</i>)</u> niż gdy leki te podawane są dożylnie (IV-P+H).	Nie sformułowano formalnej hipotezy statystycznej (w opisie wyników prezentowano wyłącznie statystyki opisowe).
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)	IIA / 3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)
Okres obserwacji	<p>W zależności od celu oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>farmakokinetyka</u>: ocena po 7. cyklu leczenia systemowego (3. leczenia anty-HER2, faza neoadiuwant);</li> <li>• <u>skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo leczenia neoadiuwantowego [analiza główna]</u>: po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego, obejmującego ok. 20–24 tygodni, w zależności od stosowanego schematu CTH (w tym 12 tyg., tj. 4 cykle leczenia anty-HER2);</li> <li>• <u>bezpieczeństwo całej terapii [analiza zaktualizowana]</u>: po ukończeniu całości terapii (neoadiuwant + leczenie operacyjne + adiuwant), po dodatkowych 12 mies. obserwacji względem analizy głównej;</li> <li>• <u>długookresowa skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo całej terapii</u>: okres leczenia (62–75 tyg.*†) + 3 lata obserwacji po zakończeniu leczenia††.</li> </ul> <p>Dotychczas opublikowane dane obejmują ocenę farmakokinetyki, dokonaną po podaniu leków anty-HER2 w 7 cyklu leczenia systemowego (analiza główna) i ocenę skuteczności i bezpieczeństwa po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego i operacyjnego przez wszystkie pacjentki (<i>Tan 2021</i>) oraz zaktualizowaną ocenę bezpieczeństwa całej terapii (<i>Im 2021</i>).†††</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>faza porównawcza (<i>cross-over</i>)</u>: 6 cykli [1 cykl = 21 dni] (pierwsze 3 cykle leczenia adiuwantowego – SC-FDC-PH a następnie 3 cykle IV-P+H lub pierwsze 3 cykle leczenia adiuwantowego – IV-P+H a następnie 3 cykle SC-FDC-PH.);</li> <li>• <u>faza kontynuacji leczenia</u>: do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2 (łącznie z leczeniem neoadiuwantowym): – SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z wyborem pacjentki;</li> <li>• <u>faza obserwacji po zakończeniu leczenia</u>: 3 lata†††</li> </ul> <p>Dostępne wyniki obejmują analizę <i>interim</i><sup>SSS</sup> oraz analizę główną oceny drogi podania i bezpieczeństwa, dokonaną po ukończeniu leczenia w fazie <i>cross-over</i> przez ostatnią pacjentkę<sup>#</sup>.</p>
Moc statystyczna	<p>Odpowiednia:</p> <p>≥ 80% dla wykazania <i>non-inferiority</i> dla głównego punktu końcowego w ocenie farmakokinetyki (<math>C_{trough}</math> pertuzumabu w 7 cyklu leczenia), przy założeniu dopuszczalnej, nieznaczącej klinicznie różnicy pomiędzy średnimi w grupach o 5%***, przy N ≥ 260 pacjentów (min. 130 na grupę);</p> <p>planowaną liczebność próby zwiększono ponad wyliczone minimum, do 500 pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej precyzji oszacowań także w ocenie skuteczności (pCR) i bezpieczeństwa.</p>	<p>Brak założeń dotyczących mocy statystycznej: odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PH względem IV-P+H] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PH, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych,</p>

Badanie	FeDeriCa	PHranceSCa
		które nie udzieliły odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania co najmniej 140 pacjentek.
Liczebność grup	SC-FDC-PH vs IV-P+H: skuteczność (populacja ITT) <sup>^</sup> : 248 vs 252 farmakokinetyka (populacja <i>per protocol</i> w analizie farmakokinetycznej) <sup>^^</sup> : 206 vs 203 bezpieczeństwo (populacja <i>safety</i> ) <sup>^^^</sup> : 248 vs 252	Faza <i>cross-over</i> SC-FDC-PH → IV-P+H: 80, IV-P+H → SC-FDC-PH: 80; łącznie: 160 Faza kontynuacji leczenia: SC-FDC-PH: 137; IV-P+H: 21 Ocena z perspektywy personelu medycznego: 960 <sup>##</sup>
Typ analiz	skuteczność: ITT <sup>†</sup> farmakokinetyka: <i>per protocol</i> <sup>††</sup> bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> <sup>††</sup>	ocena drogi podania: mITT <sup>§</sup> (PPQ, TASQ, HCPQ) bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> <sup>§§</sup>
Liczba ośrodków	106 (19 krajów, w tym Polska)	39 (16 krajów)
Sponsor	F Hoffmann-La Roche i Genentech	F Hoffmann-La Roche

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

\*\* ang. *non-inferiority margin*;

† 4 pierwsze cykle chemioterapii: 8–12 tyg., w zależności od schematu (ddAC – Q2W x 4; AC – Q3W x 4) + 12 tyg. CTH (taksan) + anty-HER2 (4 cykle SC-FDC-PH lub IV-P+H) + <9 tyg. przerwa przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego w związku z oczekiwaniem na leczenie chirurgiczne + 42 tyg. pooperacyjna kontynuacja leczenia anty-HER2 (14 cykli, tj. do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2);

†† wyniki jeszcze nie zostały opublikowane (badanie w toku);

††† *primary analysis* – data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r. (*Tan 2021*); *updated descriptive safety data* – data odcięcia: 10 lipca 2020 r. (*Im 2021*).

<sup>^</sup> analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT, obejmującej wszystkie pacjentki poddane procedurze randomizacji;

<sup>^^</sup> główna analiza farmakokinetyczna została przeprowadzona w populacji wszystkich włączonych chorych, którzy spełnili określone protokołem kryteria analizy farmakokinetycznej – wykluczano pacjentki, w przypadku których stwierdzono: brak próbki do oceny *C<sub>trough</sub>* w cyklu 7 (przed 8 dawką), pobranie wspomnianej próbki o  $\geq 2$  dni za wcześnie lub za późno w stosunku do zaplanowanego dnia pobrania, tj. dnia 21 (próbka pobrana przed dniem 19 lub po dniu 23), podanie dawki różniącej się od zaplanowanej o >20% w ramach 3 cykli (od cyklu 5), opóźnienie podania dawki o >7 dni, podanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w inną okolicę ciała niż udo, próbki pobrane przed 8 lub po 8 dawce zostały pobrane w sytuacji zamiany interwencji na podanie dożylnie lub wystąpił błąd testu, który mógł mieć wpływ na wynik pomiaru *C<sub>trough</sub>*;

<sup>^^^</sup> analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentek, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku, tj. chemioterapii, leków Perjeta lub Herceptin IV lub Herceptin SC lub produktu złożonego SC-FDC-PH;

<sup>†</sup> zgodnie z wynikiem losowania do grup;

<sup>††</sup> zgodnie z otrzymanym leczeniem;

<sup>†††</sup> dostępne wyniki nie obejmują okresu po zakończeniu leczenia (badanie w toku);

<sup>§</sup> ocena wg reguły ITT z modyfikacją – ocenę punktów końcowych wymagających wypełnienia kwestionariuszy przeprowadzono w populacji chorych, które otrzymały po co najmniej 1 dawce SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* i odpowiedziały na pytanie 1 w kwestionariuszu;

<sup>§§</sup> zgodnie z otrzymanym leczeniem;

<sup>§§§</sup> analiza *interim* została przeprowadzona w celu dostarczenia danych do FDA w toku procedury rejestracyjnej; była predefiniowana protokołem i została przeprowadzona w podgrupie pierwszych 118 pacjentek poddanych randomizacji; data odcięcia danych do analizy: 19 sierpnia 2019 r. (źródło: *O’Shaughnessy 2020a* – praca wykluczona z analizy);

<sup>#</sup> *primary analysis*, data odcięcia danych do analizy: 24 lutego 2020 r.;

<sup>##</sup> liczba profesjonalistów medycznych opiekujących się chorymi włączonymi do badania, poproszonych o wypełnienie kwestionariuszy (HCPQ).

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Dla każdego z badań dostępne były informacje o przerwaniu udziału lub leczenia w badaniu w trakcie jego trwania. Z uwagi na znaczące różnice w schematach badań i sposobie prezentacji danych, szczegółowe dane liczbowe opisujące przepływ pacjentek w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa przedstawiono poniżej w odrębnych tabelach.

Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa.

Etap badania / populacja	FeDeriCa	
	SC-FDC-PH, n (%*)	IV-P+H, n (%*)
<b>Randomizacja (populacja ITT)</b>	<b>248 (100%)</b>	<b>252 (100%)</b>
Wykluczenie z oceny farmakokinetyki†:	42* (16,9%)	49* (19,4%)
<i>Niewłaściwy czas pobrania próbki</i>	17 (6,9%)	13 (5,2%)
<i>Opóźnione podanie dawki</i>	9 (3,6%)	17 (6,7%)
<i>Zamiana drogi podania</i>	nd. ††	6 (2,4%)
<i>Niewłaściwa dawka</i>	1 (0,4%)	2 (0,8%)
<i>Niewłaściwe miejsce wstrzyknięcia</i>	2 (0,8%)	nd. ††
<b>Populacja oceny farmakokinetycznej (per-protocol)</b>	<b>206 (83,1%)</b>	<b>203 (80,6%)</b>
Przerwanie terapii w okresie leczenia neoadiuwantowego:	14 (5,6%)	10 (4%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu</i>	11 (4,4%)	8 (3,2%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu</i>	3†††^^ (1,2%)	2††† (0,8%)
<b>Ukończony etap leczenia neoadiuwantowego†††^</b>	<b>234 (94,4%)</b>	<b>242 (96%)</b>
Brak leczenia chirurgicznego:	0 (0%)	3 (1,2%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu</i>	0 (0%)	2 (0,8%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu</i>	0 (0%)	1 (0,4%)
<b>Przeprowadzone leczenie chirurgiczne</b>	<b>234 (94,4%)</b>	<b>239 (94,8%)</b>
Przerwanie terapii w okresie leczenia adiuwantowego:	6 (2,4%)	10 (4%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu</i>	6 (2,4%)	9 (3,6%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu</i>	0 (0%)	1 (0,4%)
<b>Trwające leczenie adiuwantowe</b>	<b>228 (91,9%)</b>	<b>229 (90,9%)</b>
<b>Przedwczesne wycofanie się z leczenia – ŁĄCZNIE:</b>	<b>20* (8,1%)</b>	<b>23* (9,1%)</b>
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu</i>	19* (7,5%)	17* (6,9%)
<i>Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu</i>	4* (1,6%)	3* (1,2%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† wykluczone pacjentki mogły być zaliczone do >1 kategorii;

†† podana przyczyna wykluczenia nie dotyczyła danej grupy (drogi podania leku);

††† w tym 1 zgon;

^ 3 pacjentki przerwały leczenie przed przystąpieniem do leczenia chirurgicznego, natomiast 1 pacjentka, która nie otrzymała 7. cyklu leczenia systemowego (a zatem nie otrzymała 4. cyklu leczenia anty-HER2), została wykluczona z oceny farmakokinetyki ale kontynuowała terapię w ramach leczenia chirurgicznego i kolejnych fazach badania;

^^ w przypadku jednej pacjentki doszło do błędnej oceny guza w centralnym laboratorium, jak HER2-dodatniego, w wyniku czego chora została poddana randomizacji i przypisana do grupy SC-FDC-PH; sponsor badania został poinformowany o pomyłce po podaniu chorej drugiej dawki CTH; pacjentka została wycofana z badania i nie otrzymała żadnej dawki leczenia anty-HER2

Ocenę głównego punktu końcowego badania FeDeriCa ( $C_{trough}$  pertuzumabu) przeprowadzono, zgodnie z zasadami prowadzenia badań typu *non-inferiority*, zgodnie z regułą *per protocol*, wykluczając chorych, w przypadku których doszło do predefiniowanych w protokole odstępstw od protokołu, które mogłyby spowodować zafałszowanie oceny farmakokinetyki leków. Odsetek chorych wykluczonych z tej oceny nie przekroczył 20% każdej z grup, był w obu grupach zbliżony (16,9% vs 19,4%) i porównywalny także względem poszczególnych przyczyn wykluczenia. Natomiast skuteczność leczenia oceniono w populacji (i zgodnie z regułą) *intention-to-treat* (ITT), u wszystkich chorych poddanych randomizacji i zgodnie z jej wynikiem. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w grupach zgodnych z rzeczywiście otrzymanym leczeniem (*per protocol*), przy czym liczebność populacji *safety* w obu grupach odpowiadała liczebności grup w populacji ITT (żadna chora nie została wykluczona z oceny bezpieczeństwa). Odsetek pacjentek utraconych z obserwacji był niski i porównywalny w obu grupach badania; odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej po ukończeniu leczenia adiuwantowego (*Im 2021*) uwzględniono tyle samo pacjentek, co do oceny bezpieczeństwa w analizie głównej (*Tan 2021*).

Tabela 5. Przeływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa.

Etap badania	Status pacjenta	PHranceSCa	
		IV-P+H→SC-FDC-PH, n (%*)	SC-FDC-PH→IV-P+H, n (%*)
Faza randomizowana ( <i>cross-over</i> )	Randomizacja, rozpoczęcie leczenia (populacja ITT)	80 (100%)	80 (100%)
	<i>Przerwanie leczenia z powodu AE</i>	1 (1,3%)	0 (0%)
	<i>Przerwanie leczenia z powodu wznowy</i>	0 (0%)	0 (0%)
	<i>Leczenie w toku</i>	0 (0%)	0 (0%)
Faza nierandomizowana (kontynuacja leczenia)	Ukończenie fazy <i>cross-over</i> (cykle 1–6)	80 (100%)	80 (100%)
	<i>Przerwanie leczenia z powodu AE</i>	0 (0%)	0 (0%)
	<i>Przerwanie leczenia z powodu wznowy</i>	1 (1,3%)	0 (0%)
	<i>Leczenie w toku<sup>†</sup></i>	43 (53,8%)	44 (55,0%)
Obserwacja po leczeniu	Ukończenie fazy kontynuacji leczenia (cykle 7–18)	34 (42,5%)	36 (45,0%)
	<i>Obserwacja po leczeniu w toku<sup>^</sup></i>	28 (35,0%)	27 (33,8%)
	Ukończenie okresu obserwacji po leczeniu (do 3 lat)	0 (0%)	0 (0%)

<sup>†</sup> na dzień odcięcia danych do analizy 1 pacjentka w ramieniu IV-P+H→SC-FDC-PH nie rozpoczęła jeszcze leczenia w fazie kontynuacji;

<sup>^</sup> na dzień odcięcia danych do analizy 7 pacjentek w ramieniu IV-P+H→SC-FDC-PH i 9 w ramieniu SC-FDC-PH→IV-P+H ukończyło leczenie w fazie kontynuacji ale nie rozpoczęło jeszcze fazy obserwacji.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

W badaniu PHranceSCa wszystkie pacjentki poddane randomizacji ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie *cross-over* (tj. w fazie randomizowanej). Kompletność oceny punktów końcowych ocenianych kwestionariuszowo była zależna od odsetka chorych, które odpowiedziały na poszczególne pytania w kwestionariuszach (ocena w zmodyfikowanych populacjach ITT, tj. mITT). Ocenę najważniejszego, pierwszorzędowego punktu końcowego (kwestionariuszowa ocena preferencji na podstawie odpowiedzi na pytanie 1 w kwestionariuszu *Patient Preference Questionnaire*; PPQ) przeprowadzono u wszystkich (100%) pacjentek. Ponadto w badaniu PHranceSCa uczestniczyło 960 profesjonalistów medycznych opiekujących się pacjentkami włączonymi do badania. Kwestionariusze w pokoju przygotowywania leków wypełniło 957 (99,7%), a w gabinecie zabiegowym – 950 (99,0%) członków personelu medycznego objętych badaniem.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wiarygodności badań z randomizacją włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, przeprowadzonej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Domena	FeDeriCa		PHranceSCa	
	Ryzyko błędów	Uzasadnienie	Ryzyko błędów	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	N	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).	N	Randomizacja komputerowa (do sekwencji leczenia), ze stratyfikacją wg następujących czynników: schemat neoadiuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe (pCR / brak pCR), stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny).
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	N	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego ( <i>central voice-based or web-based response system</i> ).	N	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego ( <i>interactive web-based response system</i> ).
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	N	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC++) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.	N	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



Domena	FeDeriCa		PHranceSCa	
	Ryzyko błęd <sup>†</sup>	Uzasadnienie	Ryzyko błęd <sup>†</sup>	Uzasadnienie
Farmakokinetyka	N	Ocena stężeń substancji czynnych w osoczu jest badaniem laboratoryjnym i ma charakter obiektywny.	nd.	–
Skuteczność (pCR)	N	Ocena najważniejszego wskaźnika skuteczności, tj. odpowiedzi patologicznej <sup>†††</sup> , jest wynikiem oceny radiologicznej, przeprowadzanej w lokalnych ośrodkach, bez zaślepienia osoby oceniającej. W pewnym stopniu ocena taka może podlegać wpływowi wiedzy o otrzymywanym leczeniu, jednak z uwagi na stosowanie w obu grupach tych samych substancji czynnych, o oczekiwanej jednakowej skuteczności, ryzyko zakłócającego wpływu wiedzy o otrzymywanym leczeniu jest niskie. Jak zaznaczono w protokole badania, analiza farmakokinetyczna była przeprowadzana (na podstawie pobranych uprzednio próbek) po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego i chirurgicznego przez wszystkie pacjentki – wyniki oceny farmakokinetiki nie mogły mieć zatem wpływu na interpretację danych dotyczących skuteczności (analiza skuteczności i farmakokinetiki była przeprowadzana w tym samym momencie).	nd.	–
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)				
Ocena drogi podania przez pacjentki (PROs)	nd.	–	?	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była preferencja pacjentek wobec postaci terapii pertuzumabem lub trastuzumabem (droga podania IV lub SC), wyrażana po okresie <i>cross-over</i> odpowiedzią na pytanie kwestionariuszowe (pyt. 1 kwestionariusza PPQ: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”); pacjentki oceniały także siłę i przyczyny wskazanej preferencji. Do pewnego stopnia wiedza o otrzymywanych terapiach mogła wpływać na wyższą ocenę nowszej formy terapii (SC-FDC-PH), jednak wskazana kwestionariuszowo preferencja była następnie (po ukończeniu 6 cykli fazy <i>cross-over</i>) potwierdzana obiektywnie, rzeczywistym wyborem pacjentki (kontynuacja leczenia adiuwantowego była prowadzona jako SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z wyborem pacjentki); ponadto w obu fazach leczenia stosowano te same, znane substancje czynne, o tej samej oczekiwanej skuteczności; ryzyko zakłócenia wyniku oceny tego punktu końcowego oceniono więc jako niskie.</p> <p>Ocena wpływu drogi podania na QoL w kwestionariuszach TASQ-SC i TASQ-IV (obejmująca domeny: wpływ na funkcjonowanie fizyczne, wpływ na funkcjonowanie psychiczne, wpływ na aktywności życia codziennego, komfort i zadowolenie z leczenia) mo-</p>

Domena	FeDeriCa		PHranceSCa	
	Ryzyko błęd <sup>†</sup>	Uzasadnienie	Ryzyko błęd <sup>†</sup>	Uzasadnienie
				gła w większym stopniu podlegać zakłócającemu wpływowi wiedzy o leczeniu niż ocena preferencji, jednak również należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same substancje czynne, wobec czego oczekiwania pacjentek nie mogły zasadniczo dotyczyć uzyskiwania lepszej skuteczności którejkolwiek z postaci terapii.
Ocena drogi podania przez personel medyczny	nd.	–	?	Personel medyczny opiekujący się pacjentkami w trakcie terapii dokonywał oceny czasu trwania podania i komfortu stosowania obu postaci terapii (kwestionariusz HCPQ); z czego czas trwania jest parametrem bardziej obiektywnym, natomiast komfort (wygoda) stosowania – subiektywnym, mogącym podlegać wpływowi wiedzy o stosowanym leczeniu.
Bezpieczeństwo	?	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Interwencje stosowane w porównywanych grupach miały odmienną drogę podania, w związku z czym brak zaślepienia mógł wpływać na odmienną interpretację i postępowanie personelu medycznego w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych. Wpływ ten jest jednak konserwatywny, tj. działa na niekorzyść nowej interwencji (nowej postaci podawanych leków). Nasilenie zdarzeń niepożądanych stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTCAE), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny zdarzeń rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.	?	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Interwencje stosowane w porównywanych grupach miały odmienną drogę podania, w związku z czym brak zaślepienia mógł wpływać na odmienną interpretację i postępowanie personelu medycznego w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych. Wpływ ten jest jednak konserwatywny, tj. działa na niekorzyść nowej interwencji (nowej postaci podawanych leków). Nasilenie zdarzeń niepożądanych stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTCAE), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny zdarzeń rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.
Niekompletność wyników (attrition bias)	N	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentek utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 1,6%* i 1,2%* w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.  Ocenę głównego punktu końcowego ( $C_{trough}$ pertuzumabu) przeprowadzono, zgodnie z zasadami prowadzenia badań typu <i>non-inferiority</i> , zgodnie z regułą <i>per protocol</i> , wykluczając chorych, w przypadku których doszło do predefiniowanych w protokole odstępstw od protokołu, które mogłyby spowodować zafałszowanie oceny farmakokinetyki leków.  Odsetek chorych wykluczonych z tej oceny nie przekroczył 20% każdej z grup,	N	Wszystkie pacjentki ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie porównawczej ( <i>cross-over</i> ) badania. Kompletność oceny punktów końcowych ocenianych kwestionariuszowo była zależna od odsetka chorych, które odpowiedziały na poszczególne pytania w kwestionariuszach. Ocenę najważniejszego, pierwszorzędowego punktu końcowego (ocenianego na podst. odp. na pytanie 1 w kwestionariuszu PPQ) przeprowadzono u wszystkich (100%) pacjentek.

Domena	FeDeriCa		PHranceSCa	
	Ryzyko błędů†	Uzasadnienie	Ryzyko błędů†	Uzasadnienie
		był w obu grupach zbliżony (16,9% vs 19,4%) i porównywalny także względem poszczególnych przyczyn wykluczenia.		
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	N	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników. Opublikowane zostały wszystkie wyniki odnoszące się do analiz, które mogły zostać przeprowadzone po ukończeniu neoadiuwantowego i chirurgicznego etapu leczenia (parametry farmakokinetyczne, odpowiedź patologiczna i kliniczna, bezpieczeństwo po fazie neoadiuwantowej) oraz ocena bezpieczeństwa po ukończeniu etapu adiuwantowego. Wyniki długoterminowe typu czas-do-zdarzenia (iDFS, DFS, EFS, DRFI i OS) zostaną ocenione, zgodnie z protokołem, po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią uczestniczkę badania. W momencie odcięcia danych do opublikowanej aktualnie analizy głównej (4 lipca 2019 r.) zdecydowana większość pacjentek (91,9% i 90,9%, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H) była w trakcie leczenia adiuwantowego, a żadna pacjentka nie ukończyła jeszcze 3-letniego okresu obserwacji po ukończeniu leczenia.	N	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> . Opublikowane (w publikacji pełnotekstowej i/lub rejestrach badań klinicznych) zostały wyniki oceny wszystkich punktów końcowych, których analiza została zaplanowana w ramach analizy głównej (kwestionariusze PPQ, TASQ-SC, TASQ-IV i HCPQ; wybór terapii do kontynuacji leczenia adiuwantowego; bezpieczeństwo); oraz wyniki oceny HRQoL z okresu leczenia (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> ). Pozostałe punkty końcowe (HRQoL – EORTC QLQ-C30, iDFS, DDFS, OS) zostaną ocenione, zgodnie z protokołem, po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią uczestniczkę badania.
Inne czynniki (other bias)	N	Nie zidentyfikowano innych potencjalnych źródeł błędów systematycznych.	N	Nie zidentyfikowano innych potencjalnych źródeł błędów systematycznych.

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† N – niskie, ? – niejednoznaczne, W – wysokie;

†† W etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej (IV-P+H) stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej;

††† wskaźnik skuteczności leczenia neoadiuwantowego (ocena skuteczności całości terapii, z uwzględnieniem leczenia adiuwantowego, jest w toku)

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej oceny badania z randomizacją włączone do analizy charakteryzują się niskim ryzykiem błędů systematycznego w zakresie większości domen. Głównym źródłem potencjalnych wypaczeń w obu badaniach jest brak zaślepienia, mogący powodować błąd typu *detection bias* w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych subiektywnie (ocena drogi podania przez pacjentki i personel medyczny oraz, w pewnym zakresie, bezpieczeństwo). Należy jednak mieć na uwadze, że porównywane terapie zawierają te same substancje czynne, o uznanej efektywności w analizowanych wskazaniach, wiedza o przyjmowanym leczeniu nie powinna zatem generować odmiennych oczekiwań co do skuteczności leczenia, zarówno u chorych, jak i u personelu medycznego (w związku z czym ryzyko

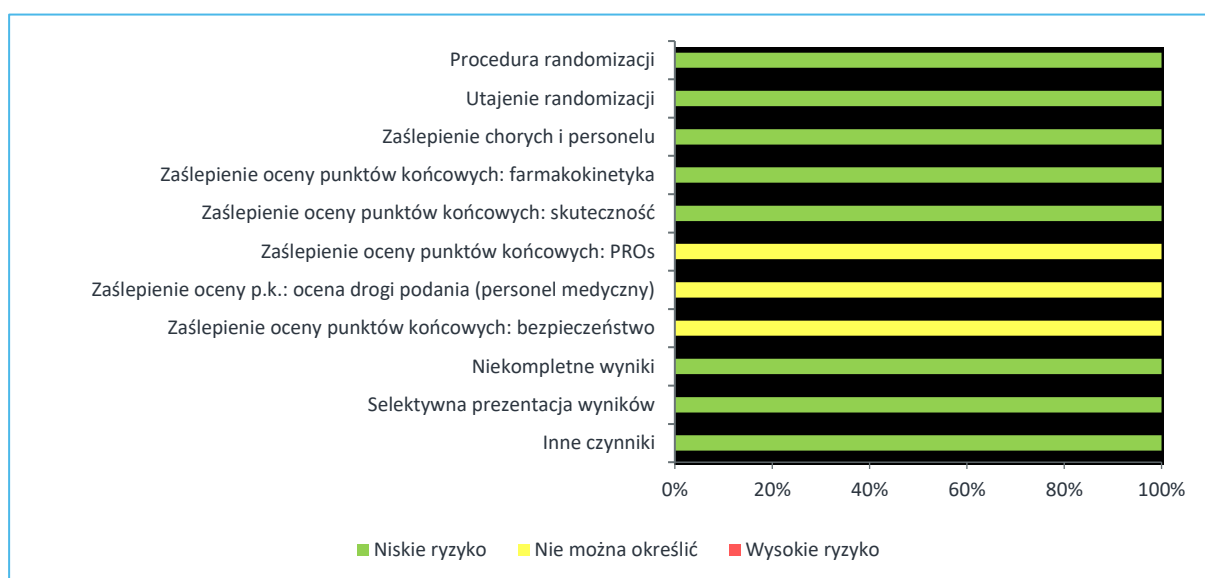
Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

*detection bias* w odniesieniu do wspomnianych punktów końcowych oceniono jako „niejasne”). Obie próby są obecnie w toku (nie są dostępne ich wyniki długoterminowe), jednak w przypadku obu badań analizie zostały już poddane, kluczowe dla wniosków z perspektywy celu tych badań, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe.

Graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do przeglądu zaprezentowano poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań z randomizacją włączano dorosłe pacjentki (lub pacjentów) z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\geq 55\%$ , w dobrym stanie sprawności (ECOG 0 lub 1). Kryteria włączenia do badania FeDeriCa obejmowały ponadto obecność dodatkowych czynników ryzyka wznowy, w postaci średnicy guza pierwotnego  $>2$  cm lub zajętych węzłów chłonnych; kryteriów takich nie zawarto w protokole badania PHranceSCa, niemniej do tej próby kwalifikowano pacjentki, które ukończyły przed włączeniem do badania leczenie neoadiuwantowe z udziałem chemioterapii, pertuzumabu i trastuzumabu, w związku z czym (mając na uwadze warunki rejestracji i zalecenia wytycznych klinicznych dotyczące stosowania tzw. podwójnej blokady

HER2 w systemowym leczeniu okołoperacyjnym) chore włączone do badania PHranceSCa również były rekrutowane z populacji zwiększonego ryzyka wznowy.

Jak zaznaczono uprzednio w opisie metodyki badań, włączenie do próby FeDeriCa następowało przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (wykluczano chore, u których stosowano wcześniej jakiegokolwiek systemowe leczenie przeciwnowotworowe lub radioterapię onkologiczną; całe leczenie systemowe było podawane w ramach protokołu badania klinicznego), natomiast włączenie do badania PHranceSCa następowało na późniejszym etapie leczenia, po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego i leczenia chirurgicznego raka piersi (leczenie w ramach protokołu badania klinicznego obejmowało wyłącznie systemową terapię anti-HER2); opisane różnice zostały odzwierciedlone w kryteriach kwalifikacji.

Najważniejsze kryteria selekcji chorych do włączonych badań z randomizacją przedstawiono w tabeli.

Tabela 7. Kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.

	FeDeriCa	PHranceSCa
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierzonego histologicznie), HER2-dodatniego<sup>†</sup></li> <li>rak miejscowo zaawansowany, zapalny<sup>††</sup> lub wczesny (stadium II–IIIc, tj. T2–T4 przy dowolnym N lub dowolne T przy N1–3, M0), jednostronny</li> <li>guz pierwotny <math>&gt; 2</math> cm średnicy lub zajęte węzły chłonne<sup>†††</sup></li> <li>znany stan receptorów hormonalnych<sup>^</sup></li> <li>ECOG <math>\leq 1</math></li> <li>zdolność do przestrzegania protokołu badania</li> <li>zgoda na poddanie się amputacji piersi lub leczeniu chirurgicznemu oszczędzającemu pierś po leczeniu neoadiuwantowym</li> <li>LVEF <math>\geq 55\%</math> w badaniu ECHO lub MUGA</li> <li>brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierzonego histologicznie), HER2-dodatniego<sup>^^^</sup></li> <li>rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny</li> <li>ukończenie leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem<sup>§</sup> oraz chemioterapii neoadiuwantowej<sup>§§</sup>, a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adiuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie <math>\geq 2</math> tyg. od leczenia chirurgicznego, ale <math>\leq 9</math> tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego</li> <li>znany stan receptorów hormonalnych<sup>§§§</sup></li> <li>ECOG 0 lub 1</li> <li>brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego po leczeniu chirurgicznym<sup>#</sup></li> <li>stan zagojenia rany po leczeniu chirurgicznym raka piersi odpowiedni do rozpoczęcia systemowego leczenia adiuwantowego w okresie <math>\leq 9</math> tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego</li> <li>brak planu podawania chemioterapii adiuwantowej<sup>###</sup></li> <li>LVEF <math>\geq 55\%</math> w badaniu ECHO lub MUGA</li> <li>brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania</li> </ul>

	FeDeriCa	PHranceSCa
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak piersi przerzutowy (stadium IV)</li> <li>wieloośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie</li> <li>obustronny rak piersi</li> <li>inwazyjny rak piersi w wywiadzie</li> <li>wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna</li> <li>ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi</li> <li>upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita <math>&gt;1,25 \times \text{GGN}^{\wedge\wedge}</math>, AST i/lub ALT <math>&gt;1,25 \times \text{GGN}</math>, albuminy <math>&lt;25 \text{ g/l}</math>), nerek (kreatynina <math>&gt;1,5 \times \text{GGN}</math>) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/\text{l}</math>, płytki <math>&lt;100 \times 10^9/\text{l}</math>, hemoglobina <math>&lt;9 \text{ g/dl}</math>)</li> <li>inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków <i>in situ</i></li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak piersi przerzutowy (stadium IV)</li> <li>wcześniejsze leczenie systemowe (w tym chemioterapia, immunoterapia, leki anty-HER2, leczenie hormonalne i szczepionki przeciwnowotworowe), stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi</li> <li>ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi</li> <li>komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie</li> <li>upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita <math>&gt;1,25 \times \text{GGN}^{\wedge\wedge}</math>, AST i/lub ALT <math>&gt;1,25 \times \text{GGN}</math>, albuminy <math>&lt;25 \text{ g/l}</math>), nerek (kreatynina <math>&gt;1,5 \times \text{GGN}</math>) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/\text{l}</math>, płytki <math>&lt;100 \times 10^9/\text{l}</math>, hemoglobina <math>&lt;9 \text{ g/dl}</math>)</li> <li>inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie (w okresie 5 lat do włączenia do badania), z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków <i>in situ</i>, lub raka macicy w stadium I</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
†	status HER2-dodatni (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 $\geq 2$ ) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, określony na podst. biopsji gruczołu piersiowego, wykonanej przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku chorych z guzem wielogniskowym wymagane odnoszące się do potwierdzenia statusu HER2-dodatniego odnoszą się do co najmniej jednego ogniska;	
††	pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruczołowej;	
†††	w ocenie klinicznej lub radiologicznej; zajęcie węzłów chłonnych potwierdzone badaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym;	
^	potwierdzony centralnie, „dodatni” – określony jako znany-ER-dodatni lub znany-PgR-dodatni albo „ujemny” – znany-ER-ujemny i znany PgR-ujemny;	
^^	u chorych z zespołem Gilberta dopuszczano poziom do $2 \times \text{GGN}$ ;	
^^^	3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 $\geq 2$ , ocena lokalna;	
§	w leczeniu neoadiuwantowym dopuszczalne było wyłącznie stosowanie oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab (Perjeta) i trastuzumab (Herceptin IV lub Herceptin SC); nie było dozwolone stosowanie produktów biopodobnych; liczba cykli leczenia anty-HER2 podawana w okresie przedoperacyjnym nie była określona protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki);	
§§	schemat chemioterapii neoadiuwantowej nie był określony protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki);	
§§§	ocena lokalna, stan „dodatni” – ER-dodatni lub PgR-dodatni albo „ujemny” – ER-ujemny i PgR-ujemny;	
#	w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów wymagano wykluczenia ich występowania badaniem radiologicznym, wg lokalnej praktyki;	
###	nie dotyczy hormonoterapii	

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badań FeDeriCa i PHranceSCa włączono chore w zbliżonym wieku – przeciętnie ok. 50 lat i masie ciała – ok. 65-70 kg. Nieco poniżej połowy chorych w badaniu FeDeriCa (47%) stanowiły chore w okresie pomenopauzalnym (badanie PHranceSCa – brak danych). Do badania PHranceSCa zakwalifikowano wyłącznie kobiety; w publikacji z badania FeDeriCa nie podano informacji o liczbie włączonych mężczyzn, niemniej z danych dotyczących statusu menopauzalnego (którego nie określono tylko w przypadku 2 osób) można wnioskować, że odsetek mężczyzn w tym badaniu nie przekraczał 0,5%. W obu badaniach

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

zdecydowana większość chorych charakteryzowała się bardzo dobrym stanem sprawności (ECOG 0 u >87% chorych w badaniu PHranceSCa i >90% chorych w badaniu FeDeriCa). U 80% chorych w próbie FeDeriCa i 85% pacjentek w próbie PHranceSCa guz był pierwotnie operacyjny w momencie rozpoznania (stadium II-IIIa). W obu badaniach przeważały (>60%) pacjentki z nowotworem hormonowrażliwym (ER+ i/lub PgR+).

W ramach systemowego leczenia neoadiuwantowego wszystkie pacjentki w badaniu FeDeriCa otrzymywały jeden z dwóch schematów CTH opartych na antracyklinach i taksanach (protokół badania nie dopuszczał stosowania CTH opartej na karboplatynie, z uwagi na odmienną liczbę cykli stosowania z leczeniem anti-HER2 i związane z tym komplikacje w pobieraniu próbek do oceny farmakokinetycznej), natomiast chore w badaniu PHranceSCa także w zdecydowanej większości (68%) otrzymały przed włączeniem do badania ten rodzaj chemioterapii. Ponadto >90% pacjentek włączonych do badania PHranceSCa otrzymało przedoperacyjnie  $\geq 4$  cykle leczenia anti-HER2, a u 64% z nich uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) na leczenie neoadiuwantowe.

Szczegółowo najważniejsze cechy demograficzne i kliniczne analizowanych prób zestawiono w tabeli.

Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna prób w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.

Parametr	FeDeriCa		PHranceSCa		
	SC-FDC-PH (N = 248)	IV-P+H (N = 252)	IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80	
Wiek [lata], mediana (IQR)	52,0 (44,0; 58,5)	49,0 (42,0; 58,0)	48,0 (26–74)†	47,0 (22–80)†	
Mężczyźni, n (%)	bd.	bd.	0	0	
Masa ciała [kg], mediana (IQR)	65,0 (58,0; 77,1)	66,0 (57,0; 76,6)	67,5 (46,4–99,0)†	69,6 (47,5–119,0)†	
Rasa, n (%)	biała	165 (67%)	164 (65%)	62 (77,5%)	67 (83,8%)
	azjatycka	51 (21%)	54 (21%)	8 (10,0%)	4 (5,0%)
	czarna	3 (1%)	3 (1%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	inna / bd.	29 (12%)	31 (12%)	8 (10%)*	7 (8,8%)*
Stan sprawności – ECOG, n (%)	0	227 (92%)	235 (93%)	70 (87,5%)	70 (87,5%)
	1	19 (8%)	16 (6%)	10 (12,5%)	10 (12,5%)
	nieznany	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Status menopauzalny, n (%)	przed menopauzą	118 (48%)	144 (57%)		
	po menopauzie	130 (52%)	106 (42%)	bd.	bd.
	nieznany	0	2 (1%)		
	II-IIIa	196 (79%)	202 (80%)	68 (85,0%)	68 (85,0%)

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Parametr	FeDeriCa		PHranceSCa		
	SC-FDC-PH (N = 248)	IV-P+H (N = 252)	IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80	
Stopień zaawansowania klinicznego przy rozpoznaniu, n (%)	IIIB-IIIC	52 (21%)	50 (20%)	12 (15,0%)	12 (15,0%)
Stopień złośliwości histologicznej, n (%)	G1	3 (1%)	9 (4%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)
	G2	116 (47%)	119 (47%)	38 (47,5%)	34 (42,5%)
	G3	90 (36%)	80 (32%)	30 (37,5%)	37 (46,3%)
	GX	4 (2%)	2 (1%)	10 (12,5%)	2 (2,5%)
	nieznany	35 (14%)	42 (17%)		
	brak guza resztkowego	nd.	nd.	1 (1,3%)	5 (6,3%)
Stan receptorów hormonalnych, n (%)	ER(-) i PgR(-)	96 (39%)	97 (38%)	27 (33,8%)	29 (36,3%)
	Er(+) lub PgR(+)	151 (61%)	155 (62%)	53 (66,3%)	51 (63,8%)
	ER lub PgR nieznan	1 (<1%)	0	0	0
Podtyp histologiczny, n (%)	rak inwazyjny, NST	197 (79%)	194 (77%)	44 (55,0%)	50 (62,5%)
	inwazyjny rak zrazikowy	13 (5%)	16 (6%)	8 (10,0%)	4 (5,0%)
	inwazyjny rak brodawkowaty	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
	rak śluzowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)
	rak apokrynowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)
	inne	33 (13%)	34 (13%)	29 (36,3%)	26 (32,5%)
Rodzaj chemioterapii neoadiuwantowej, n (%)	ddAC→paklitaksel:				
	antracykliny + taksany	120 (48%)	120 (48%)	55 (68,8%)	53 (66,3%)
	AC→docetaksel:				
		128 (52%)	132 (52%)		
	karboplatyna + taksany	0	0	22 (27,5%)	23 (28,8%)
	wyłącznie taksany	0	0	3 (3,8%)	4 (5,0%)
Liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym, n (%)	<4			5 (6,3%)	10 (12,5%)
	≥4		nd.††	75 (93,8%)	70 (87,5%)
Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe, n (%)	pCR			52 (65,0%)	50 (62,5%)
	brak pCR		nd.††	28 (35,0%)	30 (37,5%)

† zakres (nie podano IQR);

†† ten parametr nie stanowi elementu wyjściowej charakterystyki badania FeDeriCa, pacjentki były włączane do badania przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



Biorąc pod uwagę zbalansowanie czynników rokowniczych pomiędzy porównywanymi grupami, w badaniu FeDeriCa grupy SC-FDC-PH i IV-P+H były zrównoważone pod względem cech demograficznych, jak i charakterystyki guza, zarówno w populacji ITT (pokazanej w tabeli powyżej), jak i w populacji *per protocol* analizy farmakokinetycznej. Ponadto identyczne odsetki pacjentek w porównywanych grupach otrzymywały chemioterapię neoadiuwantową w schemacie ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel. Autorzy publikacji zwracają uwagę na pewne różnice pomiędzy grupami, które mogą wpływać na wnioski z analizy podgrup: u chorych rasy azjatyckiej zdecydowanie częściej stosowano schemat AC→docetaksel niż ddAC→paklitaksel (odpowiednio 40% vs 1% tej podgrupy), a nieco częściej – u chorych po menopauzie (53% vs 41%); z kolei wśród chorych z otyłością schemat AC→docetaksel stosowany był nieco rzadziej niż ddAC→paklitaksel (17% vs 25%).

W badaniu PHranceSCa, z uwagi na zastosowany schemat eksperymentalny (*cross-over*), wiek, wyjściowy stopień zaawansowania i utkanie nowotworu, czy też zastosowane leczenie neoadiuwantowe nie stanowiły potencjalnych czynników zakłócających porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H (obie terapie zostały w fazie *cross-over* badania zastosowane u każdej z pacjentek, a wymienione czynniki nie mogły ulec zmianie przed skrzyżowaniem grup). Pacjentki, które fazę *cross-over* rozpoczynały od leczenia IV-P+H (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adiuwantowe od terapii SC-FDC-PH (grupa B), z wyjątkiem niższych w grupie A vs B odsetków chorych rasy białej i chorych, które otrzymały przedoperacyjnie <4 cykli leczenia anty-HER2 (odpowiednio 77,5% vs 84,0% oraz 6,3% vs 12,5%). Niemniej odsetek chorych, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadiuwantowym był w obu grupach zbliżony (65,0% i 62,5%).

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

W obu badaniach z randomizacją włączonych do analizy porównywano terapię anty-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (H) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych, podawanych sekwencyjnie (IV-P+H). Pierwsze podanie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem oraz podanie po przerwie wynoszącej co najmniej 6 tygodni od poprzedniego podania tej terapii realizowane było w dawkach nasycających: SC-FDC-PH – pertuzumab 1200 mg i trastuzumab 600

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 15 ml) lub IV-P+H – pertuzumab 840 mg i trastuzumab 8 mg/kg masy ciała. Pozostałe podania realizowano w dawkach podtrzymujących: SC-FDC-PH – pertuzumab 600 mg i trastuzumab 600 mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 10 ml) lub IV-P+H – pertuzumab 420 mg i trastuzumab 6 mg/kg masy ciała. W obu badaniach terapię SC-FDC-PH i IV-P+H podawano co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni. W żadnym z badań nie dopuszczano modyfikacji dawki leków anty-HER2, a konieczność wstrzymania terapii anty-HER2 na okres przekraczający 2 cykle powodowało wycofanie pacjentki z leczenia w badaniu.

W przypadku próby FeDeriCa protokół badania klinicznego obejmował podanie, zgodnie z wynikami randomizacji, całej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, tj.: 4 cykli SC-FDC-PH lub IV-P+H przedoperacyjnie (w skojarzeniu z CTH, po 4 cyklach opartych na antracyklinach, w 5, 6, 7 i 8 cyklu leczenia systemowego – w tych samych dniach, co taksany), a następnie, po leczeniu chirurgicznym, pozostałych 14 cykli leczenia anty-HER-2 (kontynuacja terapii przydzielonej losowo, z możliwością przejścia na trastuzumab SC w grupie IV-P+H w krajach, w których podskórna postać trastuzumabu jest rutynowo stosowana). Natomiast protokół badania PHranceSCa nie obejmował leczenia neoadiuwantowego – było ono prowadzone w rutynowej praktyce klinicznej, przy czym do badania włączano tylko te chore, u których neoadiuwantowa terapia anty-HER2, prowadzona w skojarzeniu z CTH, obejmowała pertuzumab i trastuzumab oraz była realizowana oryginalnymi produktami leczniczymi (Perjeta + Herceptin IV lub Herceptin SC). W ramach badania prowadzony był etap adiuwantowy leczenia systemowego, w pierwszych 6 cyklach przebiegający w sekwencji zgodnej z wynikami randomizacji, tj. IV-P+H w cyklach 1–3, a następnie SC-FDC-PH w cyklach 4–6 (IV-P+H→SC-FDC-PH; grupa A) lub SC-FDC-PH w cyklach 1–3, a następnie IV-P+H w cyklach 4–6 (SC-FDC-PH→IV-P+H; grupa B). Po ukończeniu fazy *cross-over* pacjentki kontynuowały leczenie adiuwantowe anty-HER2 w fazie nierandomizowanej badania, terapią SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z własnym wyborem. Liczba cykli terapii anty-HER2 w fazie nierandomizowanej była zróżnicowana, z uwagi na zależność od liczby cykli podanych przedoperacyjnie (w rutynowej praktyce klinicznej) – łącznie terapia anty-HER2, tj. leczenie neoadiuwantowe + 6 cykli leczenia adiuwantowego w fazie *cross-over* + kontynuacja leczenia adiuwantowego – obejmowało, tak jak w badaniu FeDeriCa, 18 cykli.

Terapia wczesnego raka piersi (w tym: zapalnego i miejscowo zaawansowanego) w obu badaniach obejmowała ponadto standardową chemioterapię neoadiuwantową, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego (przy czym w badaniu FeDeriCa wybór ograniczono do schematów opartych na antracyklinach

i taksanach: ddAC → paklitaksel lub AC → docetaksel, a w badaniu PHranceSCa CTH stosowano przed włączeniem do badania) i leczenie operacyjne (PHranceSCa – przed włączeniem do badania); pooperacyjnie chore mogły być ponadto poddawane leczeniu hormonalnemu i/lub radioterapii, odpowiednio do wskazań. W żadnym z badań nie było natomiast dopuszczalne stosowanie w ramach leczenia adiuwantowego chemioterapii, a w badaniu FeDeriCa – także innych terapii raka piersi ukierunkowanych molekularnie (w tym neratynibu).

W obu badaniach pacjentki, które ukończyły leczenie anty-HER2 (planowo lub przedwcześnie) rozpoczęły udział w fazie obserwacji po ukończeniu badania, trwającej co najmniej 3 lata (3 lata od ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę). Wyniki tej długoterminowej obserwacji nie są jeszcze dostępne, oba badania są obecnie w toku.

Szczegółowo zasady leczenia w poszczególnych etapach terapii wczesnego raka piersi, określone dla badań FeDeriCa i PHranceSCa, a także postępowanie w przypadku toksyczności oraz informacje dotyczące dozwolonych i zabronionych terapii towarzyszących, przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
CTH	<u>Wybór lekarza-badacza (przed randomizacją):</u> ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12 [doksorubicyna: 60 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid: 600 mg/m <sup>2</sup> , paklitaksel: 80 mg/m <sup>2</sup> +/- G-CSF <sup>^</sup> ] lub AC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamid: 600 mg/m <sup>2</sup> , docetaksel: 75 mg/m <sup>2</sup> → 100 mg/m <sup>2</sup> †]		Standardowe leczenie, poza protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki).
	<u>Czas trwania CTH:</u> pierwsze 4 cykle (sama CTH) – 8-12 tyg., następnie taksan + leczenie anty-HER2 – 12 tygodni (łącznie: 20-24 tyg.)		
Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwant)	<u>Randomizacja do 1 z 2 terapii anty-HER2:</u> (podawane w 5, 6, 7 i 8 cyklu leczenia systemowego, po taksanach – w tym samym dniu)		Standardowe leczenie pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem, poza protokołem badania, z zastosowaniem wyłącznie oryginalnych produktów leczniczych zawierających: pertuzumab (Perjeta) i trastuzumab (Herceptin IV lub Herceptin SC); liczba cykli wg decyzji lekarza prowadzącego i pacjentki.
anty-HER2	<b>SC-FDC-PH (q3w) x4</b> [produkt złożony (FDC – <i>fixed-dose combination</i> ), podawany we wstrzyknięciach podskórnych (SC) <sup>‡</sup> , zawierający: <u>dawka nasycająca<sup>^^^</sup></u> <u>(w 15 ml):</u>	<b>IV-P+H (q3w) x4</b> [zarejestrowane produkty lecznicze, podawane we wlewach dożylnych (IV), w kolejności wg preferencji lekarza-badacza: <u>pertuzumab (Perjeta):</u> 840 mg (dawka nasycająca <sup>^^^</sup> ) → 420 mg (dawki podtrzymujące);	

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
	<p>pertuzumab: 1200 mg, trastuzumab: 600 mg; <u>dawki podtrzymujące (w 10 ml)</u>: pertuzumab: 600 mg, trastuzumab: 600 mg]</p> <p>Obie w/w postaci SC-FDC-PH zawierały również substancję pomocniczą: rekombinowaną ludzką hialuronidazę 2000 jednostek/ml.</p>	<p>+</p> <p><u>trastuzumab</u> (Herceptin): 8 mg/kg (dawka nasycająca<sup>^^^</sup>) → 6 mg/kg (dawki podtrzymujące)].</p>	
	<p><u>Maksymalny czas podawania</u>: dawki nasycające: 8 min. wstrzyknięcie P+H + 30 min. obserwacji (łącznie: 38 min.*); dawki podtrzymujące: 5 min. wstrzyknięcie P+H + 15 min. obserwacji<sup>††</sup> (łącznie: 20 min.*)</p>	<p><u>Maksymalny czas podawania<sup>†††</sup></u>: dawki nasycające: 60 min. wlew P + 60 min. obserwacji + 90 min. wlew H + 360 min. obserwacji (łącznie: 9,5 godz.*); dawki podtrzymujące: 60 min. wlew P + 60 min. obserwacji + 30 min. wlew H + 120 min. obserwacji (łącznie: 4,5 godz.*)</p>	
Leczenie chirurgiczne	<p>Amputacja piersi lub leczenie chirurgiczne oszczędzające piersz – zgodnie z rutynową praktyką kliniczną; po ukończeniu 8 cykli leczenia neoadiuwantowego, lecz nie wcześniej niż 14 dni od podania ostatniej dawki.</p>		<p>Standardowe leczenie, poza protokołem badania.</p>
	<p>W okresie do 9 tyg. od podania ostatniej dawki leczenia neoadiuwantowego – kontynuacja leczenia przypisanego w wyniku randomizacji<sup>^^^</sup>:</p>		<p><u>Faza cross-over</u>: w okresie ≤9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego randomizacja do 1 z 2 sekwencji leczenia:</p>
	<p><b>SC-FDC-PH</b> (q3w) x 14 dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadiuwancie</p>	<p><b>IV-P+H</b> (q3w) x 14 <u>pertuzumab</u> – dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadiuwancie; <u>trastuzumab</u> – wlewy IV (dawkowanie jak w neoadiuwancie) lub wstrzyknięcia SC<sup>†</sup> (możliwość zmiany na postać SC, wg decyzji lekarza-badacza, w krajach, w których postać ta jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cykle <b>IV-P+H</b> (q3w) → 3 cykle <b>SC-FDC-PH</b> (q3w);</li> <li>• 3 cykle <b>SC-FDC-PH</b> (q3w) → 3 cykle <b>IV-P+H</b> (q3w).</li> </ul> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SC-FDC-PH</b> – produkt złożony (FDC), podawany we wstrzyknięciach podskórnych (SC)<sup>†</sup>, zawierający: dawka nasycająca (jeśli wymagana)<sup>^^^</sup> (w 15 ml) – pertuzumab: 1200 mg, trastuzumab: 600 mg; dawki podtrzymujące (w 10 ml) – pertuzumab: 600 mg, trastuzumab: 600 mg; substancja pomocnicza: rekombinowana ludzka hialuronidaza 2000 jednostek/ml.</li> <li>• <b>IV-P+H</b> – zarejestrowane produkty lecznicze, podawane we wlewach dożylnych (IV) w tym samym dniu, w następującej kolejności: <u>pertuzumab</u> (Perjeta): 840 mg (dawka nasycająca – jeśli wymagana<sup>^^^</sup>) → 420 mg (dawki podtrzymujące) + <u>trastuzumab</u> (Herceptin): 8 mg/kg (dawka nasycająca<sup>^^^</sup>) → 6 mg/kg (dawki podtrzymujące).</li> </ul>
Leczenie pooperacyj anty-HER2 (adiuwant)	<p>(maks. 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z neoadiuwantem)</p>		<p><u>Faza kontynuacji leczenia</u>: pozostałe cykle leczenia adiuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie</p>

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
			z leczeniem neoadiuwantowym i fazą <i>cross-over</i> ), zgodnie z wyborem pacjentki: <b>SC-FDC-PH</b> lub <b>IV-P+H<sup>#</sup></b> .
HT	Stosowana u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi, zgodnie z miejscową praktyką.		Dozwolona, odpowiednio do wskazań.
RTH	Jeśli wskazana, stosowano po CTH i leczeniu chirurgicznym, w trakcie adiuwantowej terapii anty-HER2 i HT.		Dozwolona, odpowiednio do wskazań.
Inne terapie	<p><u>Dozwolone terapie:</u> antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>, określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe leki stosowane w premedykacji przed neoadiuwantową CTH (w tym kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, czynniki wzrostu (np. G-CSF), przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, bisfosfoniany (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych.</p> <p><u>Niedozwolone terapie:</u> terapie eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania); inne terapie onkologiczne ukierunkowane molekularnie (np. lapatinib, neratynib); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez &gt;7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym<sup>^^</sup>.</p> <p><u>Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:</u> zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza, z wyjątkiem następujących (w przypadku których postępowanie zostało określone protokołem) – postępowanie w przypadku wystąpienia: objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory i/lub spadku LVEF, nadwrażliwości/anafilaksji i reakcji związanych z podaniem (wstrzyknięciem lub wlewem) lub toksyczności związanej z inhibicją EGFR (biegunka, reakcje skórne, zapalenie śluzówki).</p>		<p><u>Dozwolone terapie:</u> antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>, określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, leki modyfikujące metabolizm kostny (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych.</p> <p><u>Niedozwolone terapie:</u> terapie/leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; inne terapie onkologiczne (z wyjątkiem dozwolonych: adiuwantowej HT i RTH oraz leczenia modyfikującego metabolizm kostny); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez &gt;7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym<sup>^^</sup>.</p> <p><u>Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:</u> zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza.</p>

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
Postępowanie w przypadku toksyczności	<p><u>Ogółem</u>: w przypadku konieczności opóźnienia podania którekolwiek z leków o 1 dzień lub dłużej, podania pozostałych leków również powinny zostać opóźnione o ten sam okres.<sup>††</sup></p> <p><u>Leczenie anty-HER2</u>: zmiana dawek niedozwolona; w przypadku konieczności wstrzymania terapii na okres &gt;2 cykli (&gt;9 tyg. pomiędzy dawkami) lub konieczności całkowitego przerwania leczenia z powodu toksyczności związanej z leczeniem pacjentka musiała zostać wycofana z badania, natomiast pozostawała w obserwacji (obserwacja po zakończeniu leczenia w badaniu) i kontynuowała leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza.</p> <p><u>Chemioterapia</u>: przerwanie stosowania CTH z powodu toksyczności nie było związane z koniecznością wycofania z badania; w takich przypadkach możliwe było przyspieszenie leczenia chirurgicznego, a leczenie anty-HER2 było kontynuowane, zgodnie z planem, do maksymalnie 18 cykli. Opóźnienie i modyfikacja dawek chemioterapii opartej na antracyklinach (ddAC i AC) była dozwolona, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowanych leków i miejscową praktyką. Zasady opóźniania i modyfikacji dawek taksanów opisano szczegółowo w protokole badania.<sup>†††</sup></p>		<p><u>Leczenie anty-HER2</u>: zmiana dawek niedozwolona (z wyjątkiem modyfikacji dawki trastuzumabu IV w przypadku zmiany masy ciała); dozwolone opóźnienie podania dawki dozwolone o maksymalnie 6 tyg. (do 9 tyg. odstępu pomiędzy dawkami); wstrzymanie terapii na okres &gt;2 cykli (z powodu toksyczności) powodowało wykluczenie z badania (o ile wznowienie leczenia nie zostało zaakceptowane przez monitora klinicznego badania); w przypadku wstrzymania leczenia z powodów innych niż toksyczność akceptowalny okres wstrzymania leczenia był ustalany przez badacza i monitora badania; pacjentki wycofane z badania kontynuowały leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza i rozpoczynały udział w fazie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu.</p>
	Obserwacja po zakończeniu leczenia	Tak, $\geq 3$ lata (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).	Tak, $\geq 3$ lata (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).
<p>* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;  † eskalacja dawki do 100 mg/m<sup>2</sup> – o ile większa dawka była tolerowana;  †† czas obserwacji po podaniu dawki podtrzymującej kombinacji pertuzumabu z trastuzumabem do wstrzyknięć podskórnych przy założeniu, że dawka nasycająca była dobrze tolerowana;  ††† czas podawania produktów żywnych zawierających pertuzumab i trastuzumab oraz czas obserwacji był zróżnicowany, odpowiednio do różnic pomiędzy zaleceniami rejestracyjnymi w poszczególnych krajach;  ^ w zależności od miejscowych wytycznych;  ^^ w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty;  ^^^ zgodnie z protokołem dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. re-loading dose), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił <math>\geq 6</math> tygodni;  ‡ wstrzyknięcie w udo;  ‡‡ z możliwym wyjątkiem dotyczącym opóźnień spowodowanych spadkiem LVEF po leczeniu antracyklinami;  ‡‡‡ rozdz. 5.2.4. w protokole badania FeDeriCa, załączonym do publikacji Tan 2021;  # w przypadku wystąpienia nietolerancji postaci terapii wybranej przez pacjentkę do kontynuacji możliwa była zmiana na drugą z postaci, pod warunkiem otrzymania przez badacza zgody monitora badania</p>			

## 5.4 Punkty końcowe

Skuteczność porównywanych terapii oceniano wyłącznie w badaniu FeDeriCa, z ograniczeniem do etapu neoadiuwantowego. Bezpieczeństwo oceniano w obu badaniach z randomizacją włączonych do analizy, jednak w zróżnicowanych okresach obserwacji: z badania FeDeriCa dostępne są wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle leczenia anty-HER2 – analiza

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

główna i analiza zaktualizowana po 12 miesiącach), adiuwantowego (do 14 cykli) oraz całej terapii (neoadiuwant + adiuwant łącznie), natomiast z badania PHranceSCa – wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia adiuwantowego, prezentowane w podziale na fazę randomizowaną badania (faza *cross-over*: 3 cykle SC-FDC-PH vs 3 cykle IV-P+H) i fazę kontynuacji (pozostałe cykle leczenia adiuwantowego, realizowane w nielosowych grupach, wg. wyboru pacjentek). Z tego względu wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we wspomnianych badaniach opisano w odrębnych podrozdziałach. Ponadto w badaniu FeDeriCa dokonano porównania profilu farmakokinetycznego porównywanych terapii, a w badaniu PHranceSCa – oceny drogi podania, z perspektywy pacjentek i personelu medycznego (w takich aspektach jak komfort leczenia, czaso- i pracochłonność podawania leków oraz ogólne preferencje względem zastosowanych postaci leków/dróg podania, a także wpływu na jakość życia). Szczegółowo definicje i sposób oceny poszczególnych punktów końcowych w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Definicja punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.

Punkt końcowy	Badania	Definicja
<b>Skuteczność (ocena po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego)<sup>†^</sup></b>		
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – ang. <i>pathological complete response</i> )	FeDeriCa (główny punkt końcowy skuteczności) <sup>††</sup>	Eradykacja inwazyjnego raka w piersi (brak inwazyjnej choroby resztkowej, dopuszczalna obecność raka <i>in situ</i> ) i węzłach chłonnych, zgodnie z wynikiem oceny patologicznej (ocena miejscowa w ośrodku) materiału operacyjnego (ypT0/is, ypN0), z oceną mikroskopową, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) dotyczących oceny pCR w badaniach klinicznych. Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów (95% CI) z odpowiedzią patologiczną spełniającą kryteria pCR.
Odpowiedź kliniczna	FeDeriCa (predefiniowany, eksploracyjny punkt końcowy)	U chorych z guzem o wyjściowej średnicy >2 cm odpowiedź kliniczną klasyfikowano jako „całkowitą odpowiedź”, „częściową odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”, a u chorych z mniejszymi guzami (zakwalifikowanymi do badania z uwagi na dodatni stan węzłów chłonnych) – jako „całkowitą odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”; zgodnie z rutynową, lokalną praktyką, na podstawie badania fizykalnego piersi lub (dodatkowo) mammografii lub USG. Ocena odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana w okresie leczenia neoadiuwantowego, przed każdym kolejnym cyklem terapii systemowej oraz – dodatkowo – przed leczeniem chirurgicznym (badanie fizykalne i mammografia). Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia odpowiedzi klinicznej (całkowitej lub częściowej).
<b>Bezpieczeństwo</b>		
<b>Badanie FeDeriCa: neoadiuwant, adiuwant, cała terapia</b>		
Ocena bezpieczeństwa (wg stopnia nasilenia i ciężkości zdarzeń)	FeDeriCa (ocena bezpieczeństwa – drugorzędowy cel badania), ocena w trakcie leczenia neoadiuwantowego <sup>†††</sup>	Częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. <i>adverse events</i> ), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious AEs</i> ) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE ( <i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ), wersja 4. Oceny dokonywano w sposób ciągły, do momentu ukończenia lub przerwania leczenia.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	Badania	Definicja
Bezpieczeństwo kardiologiczne		<p>W ramach oceny bezpieczeństwa kardiologicznego wyróżniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego</u> (ang. <i>primary cardiac safety endpoints</i>) – wystąpienie objawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej (tj. niewydolności serca) w stopniu NYHA III lub IV oraz spadku LVEF o <math>\geq 10</math> punktów procentowych (p.p.) względem poziomu wyjściowego, do bezwzględnej wartości LVEF <math>&lt; 50\%</math> lub zgonu sercowego;</li> <li>• <u>drugorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego</u> (ang. <i>secondary cardiac safety endpoints</i>) – wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o <math>\geq 10</math> p.p. do bezwzględnej wartości LVEF <math>&lt; 50\%</math>, potwierdzony w drugiej ocenie.</li> </ul>
Immunogenność		Raportowano częstość pojawiania się w trakcie leczenia lub do 30 dni od zakończenia leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i> ) przeciwciał skierowanych przeciwko zastosowanemu lekom – pertuzumabowi i trastuzumabowi oraz przeciwko rHuPH. Przeprowadzono także eksploracyjną analizę potencjalnego wpływu występowania przeciwciał na farmakokinetykę ( $C_{trough}$ w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem) stosowania ocenianej interwencji.
<b>Badanie PhranceSCa: adiuwant</b>		
Ocena bezpieczeństwa	PHranceSCa (II-rzędowy cel badania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. <i>adverse events</i>), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious AEs</i>) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4.0. Oceny dokonywano w sposób ciągły, w fazie <i>cross-over</i> (cykle 1-6), jak i w fazie kontynuacji leczenia (cykl 7 i kolejne).</li> <li>• Predefiniowane zdarzenia niepożądane, które podlegały monitorowaniu zostały wyróżnione na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu i obejmowały: reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z podaniem (ARRs – <i>administration-related reactions</i>), zaburzenia czynności serca, biegunkę w stopniu <math>\geq 3</math>, wysypka/reakcje skórne, zapalenie błony śluzowej, śródmiąższową chorobę płuc (ILD – <i>interstitial lung disease</i>), neutropenię i gorączkę neutropeniczną, zdarzenia płucne mogące występować jako ARRy oraz zdarzenia związane z ciężą i u noworodków.</li> </ul>
<b>Profil farmakokinetyczny (ocena przed podaniem 8 dawki leczenia systemowego, tj. 4 dawki leków anty-HER2)</b>		
Minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy ( $C_{trough}$ pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (I-rzędowy punkt końcowy badania)	Stężenie pertuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 7 – przed podaniem dawki leku w cyklu 8. Pierwszorzędowym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PH stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+H. Wynik w każdej z grup wyrażono jako średnią (SD) i średnią geometryczną – GM (współczynnik zmienności – %CV).
Minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy ( $C_{trough}$ trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	Stężenie trastuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 7 – przed podaniem dawki leku w cyklu 8. Drugorzędowym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PH stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+H. Wynik w każdej z grup wyrażono jako średnią (SD) i średnią geometryczną – GM (współczynnik zmienności – %CV).
Inne raportowane wyniki farmakokinetyczne	FeDeriCa (eksploracyjne, farmakokinetyczne punkty końcowe)	<p>Raportowano także następujące, inne farmakokinetyczne punkty końcowe – wszystkie oceniane w cyklu 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (<math>C_{max}</math> pertuzumabu) – średnia (SD);</li> <li>• czas do osiągnięcia <math>C_{max}</math> pertuzumabu (<math>T_{max}</math> pertuzumabu) – średnia (SD);</li> <li>• pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (<math>AUC_{0-21}</math> pertuzumabu) – średnia (SD) i GM (%CV);</li> </ul>



Punkt końcowy	Badania	Definicja
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (<math>C_{max}</math> trastuzumabu) – średnia (SD);</li> <li>• czas do osiągnięcia <math>C_{max}</math> trastuzumabu (<math>T_{max}</math> trastuzumabu) – średnia (SD);</li> <li>• pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (<math>AUC_{0-21}</math> trastuzumabu) – średnia (SD) i GM (%CV);</li> </ul>
<b>Ocena drogi podania terapii anty-HER2</b>		
<b>Ocena drogi podania przez pacjentki</b>		
Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (kwestionariusz PPQ – <i>Patient Preference Questionnaire</i> )	PHranceSCa (I-rzędowy punkt końcowy badania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowym punktem końcowym badania PHranceSCa był odsetek chorych wskazujących SC-FDC-PH jako terapię preferowaną w odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ.</li> <li>• Dodatkowo, w odpowiedziach na 2 i 3 pytanie w kwestionariuszu, pacjentki określały siłę preferencji terapii wskazanej jako preferowaną oraz wskazywały przyczyny preferencji wybranej terapii (drogi podania).</li> <li>• Oceny dokonywano po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> badania (tj. po podaniu leków w 6 cyklu leczenia adiuwantowego).</li> </ul>
Wybór terapii do kontynuacji leczenia	PHranceSCa	Odsetek chorych, które wybrały SC-FDC-PH lub IV-P+H do kontynuacji leczenia adiuwantowego po zakończeniu leczenia w fazie <i>cross-over</i> stanowił behawioralny wskaźnik preferencji wobec danej drogi podania. Oceniano również spójność tego wskaźnika z preferencją zadeklarowaną w kwestionariuszu PPQ.
Jakość życia (kwestionariusz TASQ – <i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i> )	PHranceSCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oceny wpływu drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem na jakość życia pacjentek, dokonywano dwoma wariantami kwestionariusza TASQ: TASQ-SC (po leczeniu SC-FDC-PH) i TASQ-IV (po leczeniu IV-P+H), w zależności od leczenia, które otrzymywała pacjentka na danym etapie.</li> <li>• Ocena obejmowała 5 domen QoL: wpływ na funkcjonowanie fizyczne, wpływ na funkcjonowanie psychiczne, wpływ na aktywności życia codziennego, komfort i zadowolenie z leczenia; 3 dodatkowe pytania kwestionariusza dotyczyły oceny dostępności czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem, wpływu czasu trwania podania leku na ten czas oraz preferowanej drogi podania.</li> <li>• Oceny dokonywano po ukończeniu pierwszego i drugiego etapu fazy <i>cross-over</i> (po podaniu leków w cyklu 3 i w cyklu 6).</li> </ul>
Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> )	PHranceSCa	Średnia zmiana wartości wskaźnika EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> względem wartości wyjściowej, z 95% CI.
<b>Ocena drogi podania przez personel medyczny</b>		
Ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ – <i>Healthcare Professional Questionnaire</i> )	PHranceSCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oceny drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem z perspektywy personelu medycznego opiekującego się pacjentkami przeprowadzono za pomocą kwestionariusza HCPQ, w gabinecie zabiegowym oraz pokoju przygotowywania leków.</li> <li>• Przedmiotem oceny była postrzegana czasochłonność i pracochłonność podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygoda) stosowania obu postaci terapii.</li> <li>• Oceny dokonywano po każdym cyklu, po ukończeniu pierwszego i drugiego etapu fazy <i>cross-over</i> (po podaniu leków w cyklu 3 i w cyklu 6) lub po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> – odpowiednio do przedmiotu oceny w danym pytaniu.</li> </ul>

† w protokole badania FeDeriCa zdefiniowano także inne, dodatkowe punkty końcowe skuteczności, które nie zostały jednak jeszcze ocenione i opublikowane (planowana ocena: po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę), zatem nie zostały tu zdefiniowane: iDFS – przeżycie bez wznowy inwazyjnej, iDFS wg poszerzonej definicji (STEEP), EFS – przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą, OS – przeżycie całkowite;

- †† ocena pCR nie była I- ani II-rzędowym punktem końcowym badania, niemniej oszacowanie liczebności próby uwzględniło także ocenę tego punktu końcowego (liczba włączonych chorych jest wystarczająca do precyzyjnej oceny i porównania odsetków pCR w obu grupach badania);
- ††† długoterminowa ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona po 3 latach od ukończenia badania (badanie w toku);
- ^ w protokole badania FeDeriCa zdefiniowano także inne, dodatkowe punkty końcowe skuteczności, które nie zostały jednak jeszcze ocenione i opublikowane (planowana ocena: po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę), zatem nie zostały tu zdefiniowane: iDFS – przeżycie bez wznowy inwazyjnej, DDFS – przeżycie bez wznowy odległej, OS – przeżycie całkowite; ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (EORTC QLQ C30) opublikowano wyłącznie okresu leczenia, w zakresie wskaźnika *Global Health Status*.

## 5.5 Heterogeniczność

Jak wskazano w rozdziale dotyczącym ocenianych punktów końcowych (rozd. 5.4), w badaniach FeDeriCa i PhranceSCa oceniano odmienne punkty końcowe, z wyjątkiem bezpieczeństwa, które oceniono w obu próbach. Niemniej, dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne z badań FeDeriCa i PhranceSCa pochodzą z różnych etapów terapii i/lub odmiennych okresów obserwacji:

- Tylko w badaniu FeDeriCa dokonano oceny bezpieczeństwa leczenia neoadiuwantowego (etap, gdy poza leczeniem anty-HER2 podawana jest konwencjonalna chemioterapia) i całości systemowej terapii okołoperacyjnej (neoadiuwant, w tym CTH + adiuwant).
- W obu próbach oceniono bezpieczeństwo w okresie leczenia adiuwantowego (wyłącznie leki anty-HER2), ale z badania FeDeriCa dostępne są dane obejmujące całość tego etapu, tj. do 14 cykli, natomiast z badania PhranceSCa – dane dotyczące 3 cykli, z fazy randomizowanej (*cross-over*) oraz dane z fazy kontynuacji, tj. okresu podawania pozostałych cykli (liczba cykli zróżnicowana, z uwagi na różnice pomiędzy pacjentkami tego badania pod względem schematów leczenia neoadiuwantowego), w której podział na grupy stosujące porównywane interwencje był nie-losowy i inny, niż w fazie *cross-over*.

Z uwagi na wyżej opisane różnice w zakresie schematów badawczych i definicji punktów końcowych (okresów obserwacji) dokonywanie syntezy wyników uzyskanych w badaniach FeDeriCa i PhranceSCa uznano za niezasadne. Nie przeprowadzono zatem metaanalizy badań z randomizacją w zakresie żadnego punktu końcowego.

## 5.6 Skuteczność kliniczna

### 5.6.1 Całkowita odpowiedź patologiczna

Wyniki oceny odsetków pacjentek, u których w badaniu patologicznym po leczeniu chirurgicznym stwierdzono uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe (pCR), przeprowadzonej w badaniu FeDeriCa, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PH, n/N (%*) [95% CI]	IV-P+H, n/N (%*) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT	148/248 (59,7%) [53,3; 65,8]	150/252 (59,5%) [53,2; 65,6]	1,00 (0,87; 1,16) p = 0,9721	0,00 (-0,08; 0,09) <sup>†</sup> p = 0,9721
<b>Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu w momencie rozpoznania</b>				
II–IIIA	121/198 (61,1%), [53,94; 67,94]	124/201 (61,7%), [54,59; 68,44]	0,99 (0,85; 1,16) p = 0,9052	-0,01 (-0,10; 0,09) p = 0,9052
IIIB–IIIC	27/50 (54,0%), [39,32; 68,19]	26/51 (51,0%), [36,60; 65,25]	1,06 (0,73; 1,54) p = 0,7613	0,03 (-0,16; 0,22) p = 0,7611
<b>Schemat chemioterapii</b>				
ddAC → paklitaksel	80/120 (66,7%), [57,48; 75,01]	76/120 (63,3%), [54,05; 71,94]	1,05 (0,87; 1,27) p = 0,5885	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,5881
AC → docetaksel	68/128 (53,1%), [44,11; 62,00]	74/132 (56,1%), [47,16; 64,68]	0,95 (0,76; 1,18) p = 0,6349	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6344
<b>Stan receptorów hormonalnych</b>				
ER(+) i/lub PgR(+)	79/151 (52,3%), [44,04; 60,50]	86/155 (55,5%), [47,30; 63,46]	0,94 (0,77; 1,16) p = 0,5790	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5784
ER(-) i PgR(-)	68/96 (70,8%), [60,67; 79,67]	64/97 (66,0%), [55,66; 75,30]	1,07 (0,89; 1,30) p = 0,4689	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4676
ER nieznan lub PgR nieznan	1/1 (100%), [2,50; 100]	0/0	na.	na.
<b>Wiek</b>				
<65 lat	134/222 (60,4%), [53,60; 66,84]	131/219 (59,8%), [53,00; 66,37]	1,01 (0,87; 1,17) p = 0,9073	0,01 (-0,09; 0,10) p = 0,9073
≥65 lat	14/26 (53,8%), [33,37; 73,41]	19/33 (57,6%), [39,22; 74,52]	0,94 (0,59; 1,48) p = 0,7758	-0,04 (-0,29; 0,22) p = 0,7746
<b>BMI (wg klasyfikacji WHO)</b>				
Niedowaga (<18,5 kg/m <sup>2</sup> )	3/7 (42,9%), [9,90; 81,59]	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1178	<b>-0,57 (-1,04; -0,10)</b> <b>p = 0,0178</b>

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PH, n/N (%*) [95% CI]	IV-P+H, n/N (%*) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Norma (18,5 – <25,0 kg/m <sup>2</sup> )	70/112 (62,5%), [52,85; 71,47]	71/120 (59,2%), [49,82; 68,05]	1,06 (0,86; 1,30) p = 0,6030	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6029
Nadwaga (25,0 – <30,0 kg/m <sup>2</sup> )	49/75 (65,3%), [53,46; 75,96]	45/80 (56,3%), [44,70; 67,32]	1,16 (0,90; 1,50) p = 0,2481	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2447
Otyłość (≥30,0 kg/m <sup>2</sup> )	26/54 (48,1%), [34,34; 62,16]	31/49 (63,3%), [48,29; 76,58]	0,76 (0,54; 1,08) p = 0,1257	-0,15 (-0,34; 0,04) p = 0,1183
Podtyp histologiczny nowotworu				
Rak inwazyjny NST	117/197 (59,4%), [52,18; 66,31]	114/194 (58,8%), [51,49; 65,77]	1,01 (0,86; 1,19) p = 0,8995	0,01 (-0,09; 0,10) p = 0,8995
Inwazyjny rak zrazikowy	9/13 (69,2%), [38,57; 90,91]	10/16 (62,5%), [35,43; 84,80]	1,11 (0,66; 1,87) p = 0,7025	0,07 (-0,28; 0,41) p = 0,7024
Inwazyjny rak brodawkowy	0/1 (0,0%), [0; 97,50]	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	0,50 (0,04; 7,10) p = 0,6087	-0,50 (-1,32; 0,32) p = 0,2348
Rak śluzowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	1/3 (33,3%), [0,84; 90,57]	1,50 (0,18; 12,46) p = 0,7074	0,17 (-0,71; 1,04) p = 0,7087
Rak apokrynowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	0,57 (0,17; 1,88) p = 0,3570	-0,50 (-1,15; 0,15) p = 0,1329
Inne	20/33 (60,6%), [42,14; 77,09]	21/34 (61,8%), [43,56; 77,83]	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9225	-0,01 (-0,24; 0,22) p = 0,9225
Stopień złośliwości histologicznej nowotworu				
GX	2/4 (50,0%), [6,76; 93,24]	2/2 (100,0%), [15,81; 100]	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3226	-0,50 (-1,11; 0,11) p = 0,1071
G1	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	4/9 (44,4%), [13,70; 78,80]	1,50 (0,51; 4,43) p = 0,4632	0,22 (-0,40; 0,85) p = 0,4855
G2	66/116 (56,9%), [47,38; 66,06]	73/119 (61,3%), [51,98; 70,13]	0,93 (0,75; 1,15) p = 0,4888	-0,04 (-0,17; 0,08) p = 0,4876
G3	59/90 (65,6%), [54,80; 75,26]	49/80 (61,3%), [49,70; 71,94]	1,07 (0,85; 1,35) p = 0,5623	0,04 (-0,10; 0,19) p = 0,5607
Nieznany	19/35 (54,3%), [36,65; 71,17]	22/42 (52,4%), [36,42; 68,00]	1,04 (0,68; 1,58) p = 0,8673	0,02 (-0,20; 0,24) p = 0,8675
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	69/118 (58,5%), [49,04; 67,47]	88/144 (61,1%), [52,64; 69,12]	0,96 (0,78; 1,17) p = 0,6660	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6650
Po menopauzie	79/130 (60,8%), [51,82; 69,21]	61/106 (57,5%), [47,57; 67,09]	1,06 (0,85; 1,31) p = 0,6179	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6165
Nieznany	0/0	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	na.	na.
Rasa				
Biała	99/165 (60,0%), [52,10; 67,54]	99/164 (60,4%), [52,44; 67,91]	0,99 (0,83; 1,18) p = 0,9460	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9460

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PH, n/N (%*) [95% CI]	IV-P+H, n/N (%*) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Azjatycka	31/51 (60,8%), [46,11; 74,16]	26/54 (48,1%), [34,34; 62,16]	1,26 (0,89; 1,80) p = 0,1967	0,13 (-0,06; 0,32) p = 0,1900
Czarna	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	1,40 (0,60; 3,26) p = 0,4349	0,33 (-0,24; 0,91) p = 0,2555
Rdzenna Ameryki Płn.	6/10 (60,0%), [26,24; 87,84]	8/10 (80,0%), [44,39; 97,48]	0,75 (0,41; 1,36) p = 0,3420	-0,20 (-0,59; 0,19) p = 0,3173
Mieszana	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	1,33 (0,27; 6,61) p = 0,7246	0,17 (-0,71; 1,04) p = 0,7087
Nieznana	7/16 (43,8%), [19,75; 70,12]	14/19 (73,7%), [48,80; 90,85]	0,59 (0,32; 1,10) p = 0,0978	-0,30 (-0,61; 0,01) p = 0,0613

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

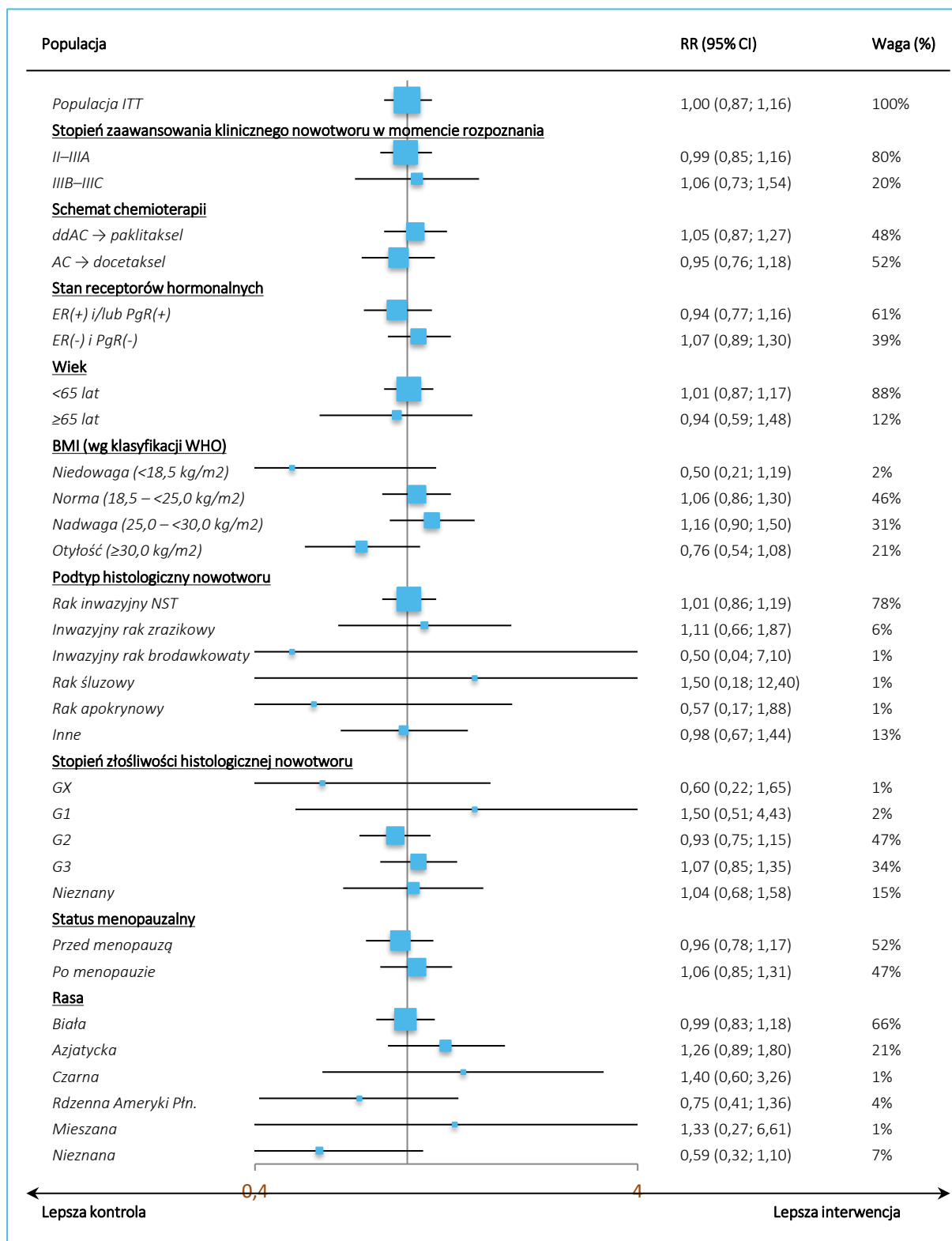
† wartość MD podana w publikacji (w punktach procentowych): 0,15 (95% CI: -8,67; 8,97) p.p.

W populacji ITT badania FeDeriCa nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym, w obu grupach pCR wystąpiła u blisko 60% pacjentek (59,7% vs 59,5%), a 95-procentowe przedziały ufności wokół oszacowanych odsetków pokrywały się prawie całkowicie: 59,7% (95% CI: 53,3; 65,8) vs 59,5% (95% CI: 53,2; 65,6); RR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,9721.

W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR były wysoce zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w podgrupach wyodrębnionych względem wyjściowego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, zastosowanego schematu CTH, stanu receptorów hormonalnych, wieku i statusu menopauzalnego. Nie było również zauważalnych różnic pomiędzy skutecznością porównywanych terapii u chorych z BMI w normie i z nadwagą; u chorych rasy białej, u pacjentek z guzem o złośliwości G1, G2 lub G3; a także w podgrupie z najczęściej występującymi podtypami histologicznymi raka piersi, tj. rakiem inwazyjnym NST i zrazikowym. Liczbowo większe, lecz nieistotne statystycznie różnice w częstości pCR pomiędzy postaciami SC i IV terapii były widoczne w niektórych podgrupach o bardzo małej liczebności: u chorych z niedowagą (podstawą wnioskowania o istotności statystycznej jest parametr RR), rzadkimi podtypami histologicznymi raka piersi (inwazyjny rak brodawkowy, rak śluzowy i apokrynowy), guzem o nieokreślonej lub niskiej złośliwości (GX, G1) oraz pacjentek ras innych niż biała. Podgrupy te jednak obejmowały bardzo niewiele (1–5%) pacjentek, w związku z czym dotyczące ich oszacowania cechowały się bardzo niską precyzją (bardzo szerokie 95% CI). Dwie z podgrup o wynikach odbiegających od uzyskanych w populacji ITT, chore z otyłością (BMI  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) i pacjentki rasy azjatyckiej, obejmowało większą liczbę pacjentek – w obu przypadkach 21% analizowanej próby. U chorych z otyłością ( $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) pCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 63% chorych w grupie IV-P+H; RR

= 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08),  $p = 0,1257$ . W podgrupie chorych rasy azjatyckiej pCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 48% chorych w grupie IV-P+H; RR = 1,26 (95% CI: 0,89; 1,80),  $p = 0,1967$ . W żadnym jednak przypadku obserwowane różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego. Wyniki analizy podgrup przedstawiono także na wykresie.

Wykres 3. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].



Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## 5.6.2 Odpowiedź kliniczna

Wyniki oceny odsetków pacjentek, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe, przeprowadzonej w badaniu FeDeriCa, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedź kliniczna na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
206/248 (83,1%)	215/252 (85,3%)	0,97 (0,90; 1,05) p = 0,4903	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4898

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Odsetki chorych, u których stwierdzono wystąpienie klinicznej odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 83,1% vs 85,3%. Różnica w odsetku odpowiedzi klinicznych nie była istotna statystycznie.



## 5.7 Farmakokinetyka

Porównanie grup leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono w badaniu FeDeriCa. Ocenie podlegała farmakokinetyka badanych terapii po 7 cyklu leczenia systemowego, przed podaniem (*predose*) dawek pertuzumabu i trastuzumabu w 8 cyklu. Analizę, zgodnie z regułami weryfikacji hipotez typu *non-inferiority*, przeprowadzono w populacji *per protocol*. Wyniki oceny farmakokinetycznej, opublikowanej w pracy *Tan 2021*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Profil farmakokinetyczny ( $C_{trough}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-21}$ ) pertuzumabu i trastuzumabu w 7 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PH		IV-P+H		GMR† (90% CI)	Dolna granica 90% CI >0,8?††
		N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)	N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)		
<b>Parametry farmakokinetyki pertuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)</b>							
$C_{trough}^{\wedge}$ [µg/ml]	Średnia (SD)	206	93,7 (31,5)	203	78,5 (26,8)	nd.	nd.
	GM (%CV)	206	88,7 (33,6)	203	72,4 (34,1)	1,22 (1,14 ; 1,31)	<b>TAK</b>
$C_{max}$ [µg/ml]	Średnia (SD)	206	158 (40,1)	202	238 (85,0)	nd.	nd.
$T_{max}$ [dni]	Średnia (SD)	206	4,35 (2,75)	202	0,35 (0,82)	nd.	nd.
$AUC_{0-21}$ [µg/ml/dzień]	Średnia (SD)	206	2530 (663)	202	2520 (610)	nd.	nd.
	GM (%CV)	206	2440 (26,2)	202	2440 (24,2)	1,00 (0,96 ; 1,05)	<b>TAK</b>
<b>Parametry farmakokinetyki trastuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)</b>							
$C_{trough}^{\wedge\wedge}$ [µg/ml]	Średnia (SD)	206	61,6 (22,8)	203	47,1 (16,3)	nd.	nd.
	GM (%CV)	206	57,5 (37,0)	203	43,2 (34,7)	1,33 (1,24 ; 1,43)	<b>TAK</b>
$C_{max}$ [µg/ml]	Średnia (SD)	206	116 (32,4)	202	180 (66,7)	nd.	nd.
$T_{max}$ [dni]	Średnia (SD)	206	4,45 (2,71)	202	0,40 (1,66)	nd.	nd.
$AUC_{0-21}$ [µg/ml/dzień]	Średnia (SD)	206	1780 (513)	202	1690 (406)	nd.	nd.
	GM (%CV)	206	1700 (28,9)	202	1640 (24,0)	1,04 (0,99 ; 1,09)	<b>TAK</b>

† iloraz średnich geometrycznych w grupie SC-FDC-PH do IV-P+H;

†† zgodnie z protokołem badania odrzucenie hipotezy zerowej, o mniejszym (*inferior*) stężeniu  $C_{trough}$  pertuzumabu w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H, następowo jeżeli dolna granica 90-procentowego przedziału ufności (90% CI) wokół GMR dla tego parametru była  $\geq 0,8$  (co odpowiada nieprzekroczeniu predefiniowanej wartości *non-inferiority margin*, tj. dopuszczalnej różnicy pomiędzy średnimi w grupach = 5%); w tabeli dodatkowo zaznaczono spełnienie tego warunku dla pozostałych punktów końcowych farmakokinetyki, o ile było to możliwe (tj. jeżeli w publikacji podano GMR z 90% CI);

^ I-rzędowy punkt końcowy badania FeDeriCa;

^^ II-rzędowy punkt końcowy badania FeDeriCa

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia ( $C_{trough}$ ) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a  $C_{trough}$  trastuzumabu – 1,33 (90% CI: 1,24 ; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PH obserwowano niższe niż w grupie IV-P+H średnie maksymalnych stężeń ( $C_{max}$ ) pertuzumabu i trastuzumabu, przy dłuższym czasie do osiągnięcia stężeń maksymalnych ( $T_{max}$ ). W konsekwencji ekspozycja na stosowane leki anty-HER2 po podaniu obu postaci terapii była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów  $AUC_{0-21}$ .

Ponadto, w publikacji Wang 2021 dostępne były wyniki dodatkowych analiz dotyczących farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu stosowanych w badaniu FeDeriCa w postaci FDC, wyłącznie w okresie leczenia neoadiuwantowego. W wyniku tej dodatkowej oceny stwierdzono, że:

- w analizie podgrup w percentylach beztłuszczowej masy ciała, wyjściowego stężenia albumin i regionu wszystkie ilorazy średnich geometrycznych analizowanych miar ekspozycji na pertuzumab, tj.  $C_{trough}$ ,  $C_{max}$  i AUC w cyklu 7, pozostawały w zakresach 0,8–1,25 względem wartości wyznaczonych dla typowej pacjentki (z wyjątkiem pacjentki w 5 percentylu beztłuszczowej masy ciała); mediany wartości  $C_{trough}$  oszacowane w modelu farmakokinetycznym dla chorych w wieku  $\leq 65$  lat i w wieku  $> 65$  lat były zbliżone (82,7  $\mu\text{g/ml}$ ; zakres: 9,0–208,6  $\mu\text{g/ml}$  vs 80,8  $\mu\text{g/ml}$ ; 32,7–156,9  $\mu\text{g/ml}$ ); zgodnie z oczekiwaniami ekspozycja na pertuzumab była niższa u pacjentek o wyższej masie ciała; wartości  $C_{trough}$  wynosiły  $> 20$   $\mu\text{g/ml}$  u wszystkich analizowanych pacjentek w grupie SC-FDC-PH (243/243) i u 99,6% (245/246) chorych w grupie IV-P+H;
- obserwowana farmakokinetyka trastuzumabu podawanego razem z pertuzumabem w postaci FDC była adekwatnie przewidywana przez model farmakokinetyczny skonstruowany w oparciu o dane z badania HannaH (w którym trastuzumab w postaci SC stosowano w skojarzeniu z pertuzumabem podawanym IV) – nie stwierdzono wpływu (interakcji) łącznego podawania pertuzumabu z trastuzumabem w postaci FDC na farmakokinetykę trastuzumabu;
- oszacowana w modelu farmakokinetycznym mediana  $C_{trough}$  pertuzumabu w cyklu 7 u pacjentek w grupie SC-FDC-PH, była nieznacznie wyższa u chorych, u których uzyskano pCR niż u chorych, u których nie uzyskano pCR (92  $\mu\text{g/ml}$  vs 86  $\mu\text{g/ml}$ ); niezależnie od tej różnicy całkowite odsetki chorych, u których uzyskano pCR w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H w analizowanej populacji ana-

lizy *exposure-response* były porównywalne (60,9% vs 61,0%); mediana AUC oszacowana w modelu była zbliżona u pacjentek, u których uzyskano i nie uzyskano pCR (2607  $\mu\text{g/ml/dzień}$  vs 2532  $\mu\text{g/ml/dzień}$ ); rozkład odsetków chorych z pCR wg kwartyli ekspozycji na pertuzumab nie wykazywał widocznego trendu; w analizie regresji, po korekcie względem stanu receptorów hormonalnych, nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy przewidywaną przez model farmakokinetyczny ekspozycją na pertuzumab a odsetkiem pCR;

- w grupie SC-FDC-PH odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs) był nieznacznie wyższy u chorych z niską ekspozycją na pertuzumab (1 i 2 kwartyli  $C_{max}$  w cyklu 7) w porównaniu z tym odsetkiem u chorych z wyższą ekspozycją (3 i 4 kwartyli); wartości  $C_{max}$  pertuzumabu w wyższych kwartylach nie były związane z wyższymi odsetkami AEs; żadnych trendów związku pomiędzy ekspozycją na pertuzumab a AEs nie stwierdzono również w przypadku ryzyka AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, ciężkich AEs, biegunki w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, neutropenii w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, zdarzeń kardiologicznych, reakcji związanych ze wstrzyknięciem (jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły w okresie 24 godzin w związku z podaniem SC-FDC-PH) ani jakichkolwiek reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji związanej z SC-FDC-PH; analogiczne wyniki uzyskano dla wartości AUC w 7 cyklu.

## 5.8 Bezpieczeństwo

### 5.8.1 Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

#### 5.8.1.1 Ogólny profil zdarzeń niepożądanych

Ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych (w 3–5 stopniu nasilenia), ciężkich (*serious*) i związanych z leczeniem w okresie przedoperacyjnego leczenia systemowego przeprowadzono w badaniu FeDeriCa. Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki chorych, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia danej kategorii. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy głównej badania (*Tan 2021*), obejmującej wyłącznie etap przedoperacyjny leczenia systemowego.

Tabela 14. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	251/252 (99,6%)	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,4841	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
<b>AEs wg związku z leczeniem</b>				
≥1 AE związane z którymkolwiek z badanych leków	247/248 (99,6%)	245/252 (97,2%)	<b>1,02 (1,00; 1,05)</b> p = <b>0,0341</b>	<b>0,02 (0,00; 0,05)</b> NNH = 43 (22; 506) p = <b>0,0325</b>
≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2	164/248 (66,1%)	166/252 (65,9%)	1,00 (0,89; 1,14) p = 0,9518	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9518
Biegunka związana z leczeniem anty-HER2	76/248 (30,6%)	82/252 (32,5%)	0,94 (0,73; 1,22) p = 0,6488	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6486
≥1AE związane z chemioterapią	246/248 (99,2%)	245/252 (97,2%)	1,02 (1,00; 1,04) p = 0,0968	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0950
<b>AEs wg ciężkości i stopnia nasilenia</b>				
≥1 AE w stopniu 3-5	121/248 (48,8%)	133/252 (52,8%)	0,92 (0,78; 1,10) p = 0,3732	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3722
≥1 ciężkie AE	40/248 (16,1%)	45/252 (17,9%)	0,90 (0,61; 1,33) p = 0,6073	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6068
≥1 ciężkie AE związane z którymkolwiek z badanych leków <sup>^</sup>	26/248 (10,5%)	25/252 (9,9%)	1,06 (0,63; 1,78) p = 0,8352	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8352

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AE prowadzące do zgonu	1†/248 (0,4%)	1††/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† przyczyna zgonu: ostry zawał serca (zgon niezwiązany z leczeniem SC-FDC-PH: zdarzenie wystąpiło po 2 cyklu leczenia systemowego, a zatem przed rozpoczęciem przypisanej terapii anty-HER2);

†† przyczyna zgonu: urosepsa (zgon niezwiązany z leczeniem anty-HER2);

^ wystąpiły następujące ciężkie AEs związane z leczeniem anty-HER2: niewydolność serca (n = 2/252 [1%] w grupie IV-P+H i 2/248 [1%] w grupie SC-FDC-PH); reakcje związane z wlewem (n = 2/252 [1%], wyłącznie w grupie IV-P+H); zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridium difficile*, posocznica, urosepsa i zatorowość płucna – w grupie IV-P+H (każde AE u n = 1/252 [ $<1\%$ ] chorych); niemierność rytmu serca, zapalenie jelita grubego, biegunka, toksyczność żołądkowo-jelitowa, zakażenie krwi (bakteriemia) pałeczką okrężnicy, zapalenie płuc (*pneumonitis*) i gorączka neutropeniczna – w grupie SC-FDC-PH (każde AE u n = 1/248 [ $<1\%$ ] chorych)

W analizie głównej badania FeDeriCa profil bezpieczeństwa w grupie leczonej SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (100% vs 99,6%), jak również zdarzeń ciężkich (16,1% vs 17,9%) i poważnych (48,8% vs 52,8%). Istotność statystyczną osiągnęła natomiast niewielka (2 p.p.) różnica w odsetku chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z którymkolwiek z badanych leków, na niekorzyść SC-FDC-PH: 99,6% vs 97,2%, RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05); NNH = 43 (95% CI: 22; 506). Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE związanego z którymkolwiek z badanych leków w porównywanych grupach było jednak zbliżone (10,5% vs 9,9%). W badaniu wystąpiły 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w grupie SC-FDC-PH (ostry zawał serca, do którego doszło przed rozpoczęciem podawania terapii anty-HER2) i IV-P+H (urosepsa). Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy zaktualizowanej, przeprowadzonej po 12 mies. od analizy głównej (*Im 2021*), obejmującej całą terapię systemową (ogółem, a także z podziałem na przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie systemowe). W ramach analizy zaktualizowanej ujęto wyniki oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych predefiniowanych jako podlegające monitorowaniu.

Tabela 15. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia].

Punkt końcowy	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	249/252 (98,8%)	1,01 (1,00; 1,03) p = 0,1348	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1305	221/248 (89,1%)	218/252 (86,5%)	1,03 (0,96; 1,10) p = 0,3735	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3728	248/248 (100,0%)	251/252 (99,6%)	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,4841	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2	144/248 (58,1%)	152/252 (60,3%)	0,96 (0,83; 1,11) p = 0,6085	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6082	149/248 (60,1%)	118/252 (46,8%)	<b>1,28 (1,09; 1,51)</b> p = 0,0033	<b>0,13 (0,05; 0,22)</b> NNH = 8 (5; 22) p = 0,0027	188/248 (75,8%)	183/252 (72,6%)	1,04 (0,94; 1,16) p = 0,4155	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4149
≥1 AE w stopniu 3-5	124/248 (50,0%)	131/252 (52,0%)	0,96 (0,81; 1,14) p = 0,6574	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6572	28/248 (11,3%)	37/252 (14,7%)	0,77 (0,49; 1,22) p = 0,2615	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2584	133/248 (53,6%)	149/252 (59,1%)	0,91 (0,78; 1,06) p = 0,2163	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2145
≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem anty-HER2	25/248 (10,1%)	29/252 (11,5%)	0,88 (0,53; 1,45) p = 0,6076	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6069	9/248 (3,6%)	15/252 (6,0%)	0,61 (0,27; 1,37) p = 0,2298	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2228	31/248 (12,5%)	42/252 (16,7%)	0,75 (0,49; 1,15) p = 0,1895	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1859
≥1 ciężkie AE	39/248 (15,7%)	43/252 (17,1%)	0,92 (0,62; 1,37) p = 0,6864	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6862	10/248 (4,0%)	8/252 (3,2%)	1,27 (0,51; 3,17) p = 0,6077	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6070	47/248 (19,0%)	50/252 (19,8%)	0,96 (0,67; 1,37) p = 0,8014	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8014
AE prowadzące do zgonu	1+/248 (0,4%)	1++/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910	1^/248 (0,4%)	1^^/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2	6/248 (2,4%)	5/252 (2,0%)	1,22 (0,38; 3,94) p = 0,7405	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7403	5/248 (2,0%)	9/252 (3,6%)	0,56 (0,19; 1,66) p = 0,2990	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2903	12/248 (4,8%)	15/252 (6,0%)	0,81 (0,39; 1,70) p = 0,5825	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5813
<b>Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu</b>												
≥1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu	204/248 (82,3%)	203/252 (80,6%)	1,02 (0,94; 1,11) p = 0,6247	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6245	111/248 (44,8%)	116/252 (46,0%)	0,97 (0,80; 1,18) p = 0,7749	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7749	220/248 (88,7%)	216/252 (85,7%)	1,03 (0,97; 1,11) p = 0,3162	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3153
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541	4/248 (1,6%)	4/252 (1,6%)	1,02 (0,26; 4,02) p = 0,9818	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9818
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	24/248 (9,7%)	32/252 (12,7%)	0,76 (0,46; 1,26) p = 0,2863	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2832	43/248 (17,3%)	12/252 (4,8%)	<b>3,64 (1,97; 6,74)</b> p < 0,0001	<b>0,13 (0,07; 0,18)</b> NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001	55/248 (22,2%)	39/252 (15,5%)	1,43 (0,99; 2,08) p = 0,0573	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0545

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu $\geq 3$	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305
Ciężka (ang. <i>serious</i> ) wysypka/reakcja skórna	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ciężka (ang. <i>serious</i> ) wysypka/reakcja skórna w stopniu $\geq 3$	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-
Biegunka	148/248 (59,7%)	138/252 (54,8%)	1,09 (0,94; 1,27) p = 0,2672	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2661	43/248 (17,3%)	53/252 (21,0%)	0,82 (0,57; 1,18) p = 0,2959	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2937	153/248 (61,7%)	149/252 (59,1%)	1,04 (0,91; 1,20) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5572
Biegunka w stopniu $\geq 3$	18/248 (7,3%)	10/252 (4,0%)	1,83 (0,86; 3,88) p = 0,1160	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1095	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305	18/248 (7,3%)	13/252 (5,2%)	1,41 (0,70; 2,81) p = 0,3332	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3306
Dysfunkcja serca	33/248 (13,3%)	36/252 (14,3%)	0,93 (0,60; 1,44) p = 0,7510	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7508	20/248 (8,1%)	33/252 (13,1%)	0,62 (0,36; 1,04) p = 0,0714	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0663	53/248 (21,4%)	66/252 (26,2%)	0,82 (0,59; 1,12) p = 0,2074	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2048
Dysfunkcja serca w stopniu $\geq 3$	1/248 (0,4%)	3/252 (1,2%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3208	2/248 (0,8%)	8/252 (3,2%)	0,25 (0,05; 1,18) p = 0,0811	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0565	3/248 (1,2%)	12/252 (4,8%)	<b>0,25 (0,07; 0,89) p = 0,0321</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 169) p = 0,0187</b>
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872	3/248 (1,2%)	1/252 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,11) p = 0,3329	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3091	5/248 (2,0%)	3/252 (1,2%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4673	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4626
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) w stopniu $\geq 3$	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	-	-
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	118/248 (47,6%)	131/252 (52,0%)	0,92 (0,77; 1,09) p = 0,3256	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,3243	31/248 (12,5%)	49/252 (19,4%)	<b>0,64 (0,42; 0,97) p = 0,0366</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 181) p = 0,0331</b>	123/248 (49,6%)	142/252 (56,3%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1318	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1295
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu $\geq 3$	79/248 (31,9%)	88/252 (34,9%)	0,91 (0,71; 1,17) p = 0,4679	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4671	10/248 (4,0%)	9/252 (3,6%)	1,13 (0,47; 2,73) p = 0,7877	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7877	82/248 (33,1%)	92/252 (36,5%)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,4196	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4186

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zapalenie błony śluzowej ( <i>mucositis</i> )	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190
Ciężkie zapalenie błony śluzowej ( <i>mucositis</i> ) w stopniu ≥3	2/248 (0,8%)	4/252 (1,6%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4212	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	2/248 (0,8%)	4/252 (1,6%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4212
AEs związane z ciążą i noworodkiem	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190	2/248 (0,8%)	4/252 (1,6%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4212	5/248 (2,0%)	8/252 (3,2%)	0,64 (0,21; 1,91) p = 0,4200	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4146
AEs związane z ciążą i noworodkiem w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910	1/248 (0,4%)	3/252 (1,2%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3208

† zawał serca;

†† urosepsa;

^ przyczyna niewyjaśniona;

^^ niewydolność serca związana z leczeniem

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



Zgodnie ze zaktualizowaną analizą bezpieczeństwa ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, niezależnie od etapu leczenia. Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym poważne i ciężkie częściej występowały w okresie leczenia neoadiuwantowego (w którym podawana była również chemioterapia), w porównaniu z leczeniem adiuwantowym – niezależnie od postaci terapii anty-HER2.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem anty-HER2 w okresie leczenia adiuwantowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie SC-FDC-PH: 60,1% vs 46,8%, RR = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51); NNH = 8 (95% CI: 5; 22); co jednak nie dotyczyło ciężkich lub poważnych AEs związanych z leczeniem anty-HER2, które występowały ze zbliżoną częstością, niezależnie od postaci terapii pertuzumab + trastuzumab i etapu leczenia systemowego.

Za zwiększoną częstość AEs związanych z leczeniem anty-HER2 wśród leczonych SC-FDC-PH, względem IV-P+H, odpowiadała istotnie wyższa częstość reakcji związanych z wlewem/wstrzyknięciem w tej grupie w okresie adiuwantowym: 17,3% vs 4,8%, RR = 3,64 (95% CI: 1,97; 6,74), NNH = 8 (95% CI: 5; 22). Wszystkie tego typu reakcje odnotowane w okresie leczenia adiuwantowego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ponadto w całym okresie terapii (neoadiuwant + adiuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)], a w okresie leczenia adiuwantowego – istotnie niższe ryzyko neutropenii lub gorączki neutropenicznej [12,5% vs 19,4%, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), NNT = 15 (95% CI: 8; 181)]. W zakresie pozostałych AEs podlegających monitorowaniu w badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu porównywanych grupach, bez względu na etap leczenia.

W całym okresie terapii doszło do dwóch zgonów w grupie SC-FDC-PH i dwóch zgonów w grupie IV-P+H (w obu grupach po jednym w okresie leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego). Spośród nich w jednym przypadku stwierdzono związek z leczeniem: w przypadku zgonu z powodu niewydolności serca, do którego doszło w okresie leczenia adiuwantowego w grupie leczonej dożylnie.

### 5.8.1.2 Bezpieczeństwo kardiologiczne

Wyniki oceny dychotomicznych punktów końcowych bezpieczeństwa kardiologicznego, prowadzonej w trakcie systemowego leczenia neoadiuwantowego w badaniu FeDeriCa, przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku oceny bezpieczeństwa kardiologicznego dostępne były zarówno wyniki analizy głównej

(*Tan 2021*), jak i rezultaty analizy zaktualizowanej, przeprowadzonej po 12 mies. od analizy głównej (*Im 2021*). Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Bezpieczeństwo kardiologiczne – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant] i zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*).

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430
• Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF	1+/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
• Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne <sup>^</sup>	4/248 (1,6%)	9/252 (3,6%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1810	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1668
• Zidentyfikowane we wstępnej ocenie LVEF	4/248 (1,6%)	9/252 (3,6%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1810	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1668
• Potwierdzone drugą oceną LVEF	1++/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
≥1 klinicznie istotny spadek LVEF (o ≥10 punktów frakcji wyrzutowej względem wartości wyjściowej, do wartości <50%)	5/248 (2,0%)	7/252 (2,8%)	0,73 (0,23; 2,26) p = 0,5797	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5774
Analiza zaktualizowana (po dodatkowych 12 mies.)				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	4/248 (1,6%)	2/252 (0,8%)	2,03 (0,38; 11,00) p = 0,4104	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4012
Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF	3/248 (1,2%)	2/252 (0,8%)	1,52 (0,26; 9,04) p = 0,6427	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6406
Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	1 <sup>^^</sup> /248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne <sup>^</sup> – potwierdzone drugą oceną LVEF	2/248 (0,8%)	10/252 (4,0%)	<b>0,20 (0,04; 0,92)</b> <b>p = 0,0384</b>	<b>-0,03 (-0,06; -0,01)</b> <b>NNT = 32 (18; 198)</b> <b>p = 0,0196</b>

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o ≥10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF <50%, potwierdzony w drugiej ocenie;

<sup>^^</sup> zgon w wyniku niewydolności serca prawdopodobnie związanej z leczeniem IV-P+H;

<sup>+</sup> spadek LVEF o ≥10 p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej <50%; wg informacji w publikacji *Tan 2021* zdarzenie ustąpiło, natomiast wg informacji w późniejszym doniesieniu konferencyjnym *Im 2021* – nie ustąpiło;

<sup>++</sup> ostry zawał serca, niezwiązany z leczeniem anti-HER2: zdarzenie wystąpiło po 2 cyklu leczenia systemowego, a zatem przed rozpoczęciem przypisanej terapii anti-HER2 (SC-FDC-PH)

W analizie głównej porównywane grupy SC-FDC-PH i IV-P+H nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia żadnego z I-rzędowych ani II-rzędowych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych. Nato-

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

miast analiza przeprowadzona po dodatkowych 12 mies. (zaktualizowana) wykazała znacząco niższą częstość II-rzędowych zdarzeń kardiologicznych (wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory – niewydolność serca w stopniu NYHA II, zdefiniowanej jako spadek LVEF o  $\geq 10$  p.p. do bezwzględnej wartości LVEF  $< 50\%$ , potwierdzony w drugiej ocenie) u chorych leczonych postacią SC-FDC terapii pertuzumab/trastuzumab w porównaniu do postaci IV: 0,8% vs 4,0%, RR = 0,20 (95% CI: 0,04; 0,92), NNT = 32 (95% CI: 18; 198).

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania grup SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem średnich zmian frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w okresie leczenia neoadiuwantowego w badaniu FeDeriCa, względem wartości wyjściowych (analiza główna, *Tan 2021*).

Tabela 17. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

SC-FDC-PH		IV-P+H		MD (95% CI)* [p.p.]
N	Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	
248	-5,17 (5,56)	252	-5,50 (5,74)	0,33 (-0,66; 1,32) p = 0,5138

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

W trakcie systemowego leczenia neoadiuwantowego odnotowano obniżenie LVEF o ponad 5% względem wartości wyjściowej u chorych w obu badanych grupach. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

### 5.8.1.3 Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego

W publikacji z badania FeDeriCa dostępne były dane dotyczące odsetków chorych, u których wycofano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego oraz chorych, u których nie było konieczności opóźnienia lub modyfikacji dawek leków. Wyniki oceny zebrano w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>AEs prowadzące do wycofania leczenia</b>				
AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2	6+/248 (2,4%)	7++/252 (2,8%)	0,87 (0,30; 2,56) p = 0,8014	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8011

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Brak konieczności opóźnienia dawki CTH</b>					
Pacjentki przyjmujące CTH w schemacie ddAC→paklitaksel	dokсорubicyna	92/120 (76,7%)	91/120 (75,8%)	1,01 (0,88; 1,16) p = 0,8794	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8794
	cyklofosfamid	93/120 (77,5%)	90/120 (75,0%)	1,03 (0,90; 1,19) p = 0,6492	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6489
	paklitaksel	77/118 (65,3%)	71/118 (60,2%)	1,08 (0,89; 1,32) p = 0,4200	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4186
Pacjentki przyjmujące CTH w schemacie AC→docetaksel	dokсорubicyna	112/128 (87,5%)	103/132 (78,0%)	<b>1,12 (1,00; 1,25)</b> p = 0,0445	<b>0,09 (0,00; 0,19)</b> NNT = 11 (6; 267) p = 0,0413
	cyklofosfamid	112/128 (87,5%)	103/132 (78,0%)	<b>1,12 (1,00; 1,25)</b> p = 0,0445	<b>0,09 (0,00; 0,19)</b> NNT = 11 (6; 267) p = 0,0413
	docetaksel	98/126 (77,8%)	101/128 (78,9%)	0,99 (0,87; 1,12) p = 0,8272	-0,01 (-0,11; 0,09) p = 0,8272
<b>Brak konieczności modyfikacji co najmniej 1 dawki CTH</b>					
Pacjentki przyjmujące CTH w schemacie ddAC→paklitaksel	ddAC	113/120 (94,2%)	113/120 (94,2%)	1,00 (0,94; 1,07) p = 1,0000	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
	paklitaksel	99/118 (83,9%)	91/118 (77,1%)	1,09 (0,96; 1,23) p = 0,1904	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1870
Pacjentki przyjmujące CTH w schemacie AC→docetaksel	AC	118/128 (92,2%)	130/132 (98,5%)	<b>0,94 (0,89; 0,99)</b> p = 0,0179	<b>-0,06 (-0,11; -0,01)</b> NNH = 16 (9; 84) p = 0,0154
	docetaksel	109/126 (86,5%)	108/128 (84,4%)	1,03 (0,93; 1,13) p = 0,6299	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6296
<b>Brak konieczności opóźnienia dawki terapii anty-HER2</b>					
Pertuzumab		171/243 (70,4%)	168/247 (68,0%)	na.	na.
Trastuzumab			163/246 (66,3%)		

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca (n = 1), niewydolność serca (n = 1), zapalenie płuc (n = 1); zwłóknienie płuc (n = 1), zapalenie wyrostka robaczkowego (n = 1), reakcja związana z wlewem (n = 1);

†† zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca (n = 3), niewydolność serca (n = 2), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 1), nadwrażliwość na lek (n = 1)

# - nie podano odsetka chorych w grupie IV-P+H, u których jednocześnie nie doszło do opóźnienia dawki pertuzumabu i trastuzumabu

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania leczenia w badaniu FeDeriCa u 2,4% chorych w grupie SC-FDC-PH i u 2,8% chorych w grupie IV-P+H; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadiuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PH ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek dokсорubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+H (różnice istotne statystycznie): 87,5% vs

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

78,0%; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25); NNT = 11 (95% CI: 6; 267) w przypadku obu leków cytotoksycznych. Z kolei leczenie IV-P+H, w porównaniu z terapią SC-FDC-PH, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84).

Odsetek chorych niewymagających opóźnienia podania terapii anty-HER2 był liczbowo wyższy w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H: 70,4% niewymagających opóźnienia podania pertuzumabu i trastuzumabu w postaci FDC SC vs 68,0% niewymagających opóźnienia wlewu pertuzumabu IV i 66,3% niewymagających opóźnienia wlewu trastuzumabu IV.

#### 5.8.1.4 Reakcje związane z podaniem

Wyniki oceny odsetków chorych, u których wystąpiły związane z leczeniem reakcje układowe oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeprowadzonej w badaniu FeDeriCa, przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy głównej badania (*Tan 2021*), obejmującej wyłącznie etap przedoperacyjny leczenia systemowego.

Tabela 19. Reakcje związane z podaniem; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2	3/248 (1,2%)	26/252 (10,3%)	<b>0,12 (0,04; 0,38)</b> p = 0,0004	-0,09 (-0,13; -0,05) NNT = 11 (8; 20) p < 0,0001
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia)	32/248 (12,9%)	0/252 (0,0%)	<b>66,04 (4,07; 1072,65)</b> p = 0,0032	<b>0,13 (0,09; 0,17)</b> NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Terapia neoadiuwantowa anty-HER2 podawana w postaci SC-FDC-PH związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia układowych reakcji niepożądanych związanych z wstrzyknięciem lub wlewem, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 10,3%; RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,38); NNT = 11 (95% CI: 8; 20). Z kolei reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano wyłącznie w grupie SC-FDC-PH, u 12,9% chorych; RR = 66,04 (95% CI: 4,07; 1072,65); NNH = 8 (95% CI: 6; 12).

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wyniki uzyskane w analizie zaktualizowanej (*Im 2021*) opisano w rozdziale 5.8.1.1 (zdarzenie raportowano wśród predefiniowanych AEs podlegających monitorowaniu). Ryzyko reakcji zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania było istotnie wyższe u leczonych SC-FDC-PH w okresie adiuwantowym leczenia. W analizie zaktualizowanej nie wyróżniono reakcji układowych i miejscowych.

### 5.8.1.5 Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) wg klas układów i narządów MedDRA

Analizę poważnych AEs wg klas układów i narządów MedDRA przedstawiono wyłącznie w publikacji *Tan 2021* – analiza główna, obejmująca wyłącznie etap leczenia neoadiuwantowego.

#### 5.8.1.5.1 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie SOC (ang. *system organ class*) MedDRA „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Łysienie	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Wysypka	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Suchość skóry	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia paznokci	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
Świąd	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Toksyczność paznokci	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Toksyczność skórna	1/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złuszczenie się skóry	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Pękanie skóry	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.2 Zaburzenia żołądka i jelit

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia żołądka i jelit”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia żołądka i jelit; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	5/248 (2,0%)	4/252 (1,6%)	1,27 (0,35; 4,67) p = 0,7191	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7186
Biegunka	17/248 (6,9%)	12/252 (4,8%)	1,44 (0,70; 2,95) p = 0,3199	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3170
Zapalenie jamy ustnej	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
Wymioty	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656
Ból brzucha	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Suchość w ustach	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zapalenie jelita grubego	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Ból w dolnej części brzucha	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zapalenie trzustki	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.3 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neo-adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Oslabienie (astenia)	1/248 (0,4%)	5/252 (2,0%)	0,20 (0,02; 1,73) p = 0,1444	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1018
Zmęczenie	5/248 (2,0%)	5/252 (2,0%)	1,02 (0,30; 3,47) p = 0,9796	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9796
Zapalenie śluzówek	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656
Gorączka	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Złe samopoczucie	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Obrzęk	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.4 Zaburzenia układu nerwowego

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia układu nerwowego”, zestawiono w tabeli poniżej.



Tabela 23. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia układu nerwowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból głowy	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Obwodowa neuropatia czuciowa	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430
Neuropatia obwodowa	1/248 (0,4%)	5/252 (2,0%)	0,20 (0,02; 1,73) p = 0,1444	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1018
Parestezje	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430
Polineuropatia	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia smaku ( <i>taste disorder</i> )	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Omdlenie	3/248 (1,2%)	1/252 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,11) p = 0,3329	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3091
Stan przedomdleniowy	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Napad padaczkowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.5 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mięśnioból	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Ból stawu	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.6 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia krwi i układu chłonnego”, zestawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	3/248 (1,2%)	11/252 (4,4%)	<b>0,28 (0,08; 0,98)</b> p = 0,0467	<b>-0,03 (-0,06; 0,00)</b> NNT = 32 (17; 346) p = 0,0309
Neutropenia	35/248 (14,1%)	34/252 (13,5%)	1,05 (0,67; 1,62) p = 0,8405	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8405
Leukopenia	6/248 (2,4%)	5/252 (2,0%)	1,22 (0,38; 3,94) p = 0,7405	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7403
Gorączka neutropeniczna	16/248 (6,5%)	14/252 (5,6%)	1,16 (0,58; 2,33) p = 0,6735	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6733
Leukocytoza	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Limfopenia	1/248 (0,4%)	3/252 (1,2%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3208
Neutrofilia	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Niedokrwistość w stopniu 3 lub 4 występowała istotnie rzadziej w grupie chorych przyjmujących terapię anty-HER2 w postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 4,4%; RR = 0,28 (95% CI: 0,08; 0,98); NNT = 32 (95% CI: 17; 346). Częstość pozostałych AEs w analizowanej kategorii SOC była w porównywanych grupach zbliżona.

### 5.8.1.5.7 Badania diagnostyczne

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „badania diagnostyczne”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): badania diagnostyczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	4/248 (1,6%)	3/252 (1,2%)	1,35 (0,31; 5,99) p = 0,6889	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6880
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
Zmniejszona liczba neutrofilii <sup>†</sup>	27/248 (10,9%)	31/252 (12,3%)	0,89 (0,54; 1,44) p = 0,6217	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6212
Zmniejszona liczba białych krwinek	9/248 (3,6%)	18/252 (7,1%)	0,51 (0,23; 1,11) p = 0,0891	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0805
Spadek masy ciała	1/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
Spadek frakcji wyrzutowej serca	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Zmniejszona liczba limfocytów	3/248 (1,2%)	3/252 (1,2%)	1,02 (0,21; 4,99) p = 0,9843	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9843
Zwiększona aktywność transaminaz	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Dodatni wynik badania w kierunku <i>Clostridium</i>	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† co nie jest równoznaczne z neutropenią: definicja tego zdarzenia to „wynik badania laboratoryjnego, wskazujący na zmniejszenie liczby neutrofilii w próbce krwi”;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia”, zestawiono w tabeli poniżej.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 27. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kaszel	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwawienie z nosa	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Duszność	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430
Duszność wysiłkowa	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zatorowość płucna	3/248 (1,2%)	0/252 (0,0%)	7,11 (0,37; 136,98) p = 0,1936	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1289
Odma opłucnowa	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.9 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcja związana z wlewem	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Popromienne uszkodzenie skóry	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Krwiak pozabiegowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Powikłanie rany pooperacyjnej	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie kości udowej	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Martwica płata	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwotok pozabiegowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.10 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia metabolizmu i odżywiania”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszenie łaknienia	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
Hipokaliemia	4/248 (1,6%)	0/252 (0,0%)	9,14 (0,49; 168,96) p = 0,1369	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0697
Hipomagnezemia	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.11 Zaburzenia naczyniowe

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia naczyniowe”, zestawiono w tabeli poniżej.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 30. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia naczyniowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Badanie	Interwencja, n/N (%)	Interwencja, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	5/248 (2,0%)	1/252 (0,4%)	5,08 (0,60; 43,18) p = 0,1365	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0972
Krwiak	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.12 Zaburzenia psychiczne

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia psychiczne”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bezsenna	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Depresja	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.13 Zaburzenia oka

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia oka”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia oka; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększone łzawienie	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Suchość oka	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaćma	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.14 Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia układu rozrodczego i piersi”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieregularna miesiączka	1/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
Krwotok maciczny	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Krwiak piersi	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 5.8.1.5.15 Zaburzenia serca

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia serca”, zestawiono w tabeli poniżej.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niemiarowość	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Niewydolność serca	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Ostry zawał serca	1 <sup>†</sup> /248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Komorowe zaburzenia rytmu serca	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† zdarzenie niepożądane w 5. stopniu nasilenia (zgon) – zdarzenie nie było związane z leczeniem SC-FDC-PH (wystąpiło po 2 cyklu leczenia systemowego, a zatem przed rozpoczęciem przypisanej terapii anty-HER2)

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W grupie SC-FDC-PH wystąpił jeden zgon, z powodu ostrego zawału serca. Zdarzenie to wystąpiło po drugim cyklu leczenia systemowego, przed rozpoczęciem przypisanej terapii anty-HER2, nie było zatem związane z ocenianym leczeniem.

#### 5.8.1.5.16 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia nerek i dróg moczowych”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność nerek	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.



### 5.8.1.5.17 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Urosepsa <sup>^</sup>	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zdarzenie w 5 stopniu nasilenia (zgon, niezwiązany z leczeniem)

W grupie IV-P+H doszło do wystąpienia urosepsy zakończonej zgonem pacjentki. Zgon ten nie był związany z leczeniem anti-HER2.

### 5.8.1.5.18 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hepatotoksyczność	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.19 Zaburzenia układu immunologicznego

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia układu immunologicznego”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadwrażliwość	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.20 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rak nerkowokomórkowy	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.21 Zaburzenia endokrynologiczne

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „zaburzenia endokrynologiczne”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wole	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.5.22 Procedury medyczne i chirurgiczne

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H badania FeDeriCa, u których doszło do wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w klasie MedDRA „procedury medyczne i chirurgiczne”, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4<sup>^</sup>): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Opracowanie chirurgiczne rany	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Wymiana urządzenia medycznego	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie odnotowano żadnych zdarzeń w 5 stopniu nasilenia w tej kategorii MedDRA

Częstość poważnych AEs raportowanych w analizowanej klasie SOC MedDRA była zbliżona w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

### 5.8.1.6 Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$ w $\geq 1$ z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia, wg klas układów i narządów MedDRA

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy porównawczej w zakresie zdarzeń niepożądanych w 1 lub 2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u  $\geq 10\%$  chorych w  $\geq 1$  z grup badania FeDeriCa. Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki chorych, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia w ocenianej kategorii. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. Analiza tej kategorii AEs była dostępna wyłącznie w publikacji *Tan 2021* – analiza główna, obejmująca wyłącznie etap leczenia neoadiuwantowego.

Tabela 42. Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$  w  $\geq 1$  z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Łysienie	190/248 (76,6%)	177/252 (70,2%)	1,09 (0,98; 1,21) p = 0,1074	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,1056
Wysypka	30/248 (12,1%)	44/252 (17,5%)	0,69 (0,45; 1,06) p = 0,0941	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0900
Suchość skóry	32/248 (12,9%)	31/252 (12,3%)	1,05 (0,66; 1,66) p = 0,8394	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8394
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Nudności	142/248 (57,3%)	150/252 (59,5%)	0,96 (0,83; 1,12) p = 0,6075	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6072
Biegunka	133/248 (53,6%)	134/252 (53,2%)	1,01 (0,86; 1,19) p = 0,9189	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9189
Zapalenie jamy ustnej	60/248 (24,2%)	58/252 (23,0%)	1,05 (0,77; 1,44) p = 0,7565	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7565
Zaparcia	54/248 (21,8%)	52/252 (20,6%)	1,06 (0,75; 1,48) p = 0,7554	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7553
Wymioty	47/248 (19,0%)	43/252 (17,1%)	1,11 (0,76; 1,62) p = 0,5829	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5827
Dyspepsja	31/248 (12,5%)	26/252 (10,3%)	1,21 (0,74; 1,98) p = 0,4435	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4427
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Oslabienie (astenia)	69/248 (27,8%)	74/252 (29,4%)	0,95 (0,72; 1,25) p = 0,7028	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,7027

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	66/248 (26,6%)	55/252 (21,8%)	1,22 (0,89; 1,67) p = 0,2128	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2109
Zapalenie śluzówek	35/248 (14,1%)	47/252 (18,7%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1729	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1695
Gorączka	30/248 (12,1%)	38/252 (15,1%)	0,80 (0,51; 1,25) p = 0,3322	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3299
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Ból głowy	36/248 (14,5%)	48/252 (19,0%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1776	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1742
Zaburzenia smaku (dysgeusja)	41/248 (16,5%)	35/252 (13,9%)	1,19 (0,79; 1,80) p = 0,4113	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4104
Obwodowa neuropatia czuciowa	36/248 (14,5%)	34/252 (13,5%)	1,08 (0,70; 1,66) p = 0,7415	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7415
Neuropatia obwodowa	27/248 (10,9%)	28/252 (11,1%)	0,98 (0,60; 1,61) p = 0,9362	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9362
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Mięśnioból	52/248 (21,0%)	42/252 (16,7%)	1,26 (0,87; 1,82) p = 0,2200	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2181
Ból stawu	38/248 (15,3%)	44/252 (17,5%)	0,88 (0,59; 1,31) p = 0,5191	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,5183
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
Niedokrwistość	81/248 (32,7%)	96/252 (38,1%)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,2053	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2031
Neutropenia	26/248 (10,5%)	44/252 (17,5%)	<b>0,60 (0,38; 0,94)</b> <b>p = 0,0270</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,01)</b> <b>NNT = 15 (8; 108)</b> <b>p = 0,0236</b>
Leukopenia	13/248 (5,2%)	31/252 (12,3%)	<b>0,43 (0,23; 0,79)</b> <b>p = 0,0073</b>	<b>-0,07 (-0,12; -0,02)</b> <b>NNT = 15 (9; 47)</b> <b>p = 0,0049</b>
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	31/248 (12,5%)	46/252 (18,3%)	0,68 (0,45; 1,04) p = 0,0775	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0734
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	25/248 (10,1%)	36/252 (14,3%)	0,71 (0,44; 1,14) p = 0,1539	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1495
Zmniejszona liczba neutrofilii	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Kaszel	32/248 (12,9%)	30/252 (11,9%)	1,08 (0,68; 1,73) p = 0,7349	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7349

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Krwawienie z nosa	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Ból pozabiegowy	30/248 (12,1%)	23/252 (9,1%)	1,33 (0,79; 2,22) p = 0,2829	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2807
Reakcja związana z wlewem	9/248 (3,6%)	33/252 (13,1%)	<b>0,28 (0,14; 0,57)</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>-0,09 (-0,14; -0,05)</b> <b>NNT = 11 (8; 22)</b> <b>p = 0,0001</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Zmniejszenie łaknienia	38/248 (15,3%)	46/252 (18,3%)	0,84 (0,57; 1,24) p = 0,3817	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3801
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Uderzenia gorąca	19/248 (7,7%)	26/252 (10,3%)	0,74 (0,42; 1,31) p = 0,3018	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2984
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Bezsenna	37/248 (14,9%)	27/252 (10,7%)	1,39 (0,88; 2,21) p = 0,1620	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1590

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† co nie jest równoznaczne z neutropenią: definicja tego zdarzenia to „wynik badania laboratoryjnego, wskazujący na zmniejszenie liczby neutrofilów w próbce krwi”

W odniesieniu do większości raportowanych, najczęściej występujących AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu częstości zdarzeń były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, a różnice pomiędzy tymi grupami – nieistotne statystycznie. W przypadku trzech AEs stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia u chorych w grupie SC-FDC-PH, względem grupy IV-P+H: łagodnej lub umiarkowanej neutropenii [10,5% vs 17,5%; RR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94); NNT = 15 (95% CI: 8; 108)], łagodnej lub umiarkowanej leukopenii [5,2% vs 12,3%; RR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,79); NNT = 15 (95% CI: 9; 47)] oraz łagodnej lub umiarkowanej reakcji związanej z wlewem [3,6% vs 13,1%; RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57); NNT = 11 (95% CI: 8; 22)].

### 5.8.1.7 Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała

Analiza profilu zdarzeń niepożądanych w podgrupach wyróżnionych względem masy ciała (kwartyly) została przedstawiona wyłącznie w ramach zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa (*Im 2021*). Analiza obejmuje cały okres leczenia systemowego – ogółem oraz z wyodrębnieniem etapu leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 43. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia].

Podgrupy wg kwartyli masy ciała	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>≥1 ciężkie AE</b>												
Q1: <58,0 kg	8/62 (12,9%)	8/63 (12,7%)	1,02 (0,41; 2,54) p = 0,9727	0,00 (-0,12; 0,12) p = 0,9727	3/62 (4,8%)	2/63 (3,2%)	1,52 (0,26; 8,81) p = 0,6378	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6352	12/62 (19,4%)	10/63 (15,9%)	1,22 (0,57; 2,61) p = 0,6102	0,03 (-0,10; 0,17) p = 0,6091
Q2: 58,0–65,0 kg	6/62 (9,7%)	8/63 (12,7%)	0,76 (0,28; 2,07) p = 0,5939	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5915	4/62 (6,5%)	1/63 (1,6%)	4,06 (0,47; 35,35) p = 0,2039	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1640	9/62 (14,5%)	9/63 (14,3%)	1,02 (0,43; 2,39) p = 0,9707	0,00 (-0,12; 0,13) p = 0,9707
Q3: 65,0–77,0 kg	7/62 (11,3%)	14/63 (22,2%)	0,51 (0,22; 1,17) p = 0,1127	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0978	3/62 (4,8%)	3/63 (4,8%)	1,02 (0,21; 4,84) p = 0,9840	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9840	8/62 (12,9%)	16/63 (25,4%)	0,51 (0,23; 1,10) p = 0,0859	-0,12 (-0,26; 0,01) p = 0,0719
Q4: >77,0 kg	18/62 (29,0%)	13/63 (20,6%)	1,41 (0,76; 2,62) p = 0,2814	0,08 (-0,07; 0,23) p = 0,2752	0/62 (0,0%)	2/63 (3,2%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3004	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2340	18/62 (29,0%)	15/63 (23,8%)	1,22 (0,68; 2,20) p = 0,5091	0,05 (-0,10; 0,21) p = 0,5072
Ogółem	39/248 (15,7%)	43/252 (17,1%)	0,92 (0,62; 1,37) p = 0,6864	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6862	10/248 (4,0%)	8/252 (3,2%)	1,27 (0,51; 3,17) p = 0,6077	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6070	47/248 (19,0%)	50/252 (19,8%)	0,96 (0,67; 1,37) p = 0,8014	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8014
<b>≥1 dysfunkcja serca („niewydolność serca” wg MedDRA)</b>												
Q1: <58,0 kg	8/62 (12,9%)	11/63 (17,5%)	0,74 (0,32; 1,71) p = 0,4806	-0,05 (-0,17; 0,08) p = 0,4767	7/62 (11,3%)	9/63 (14,3%)	0,79 (0,31; 1,99) p = 0,6175	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6156	15/62 (24,2%)	19/63 (30,2%)	0,80 (0,45; 1,43) p = 0,4557	-0,06 (-0,22; 0,10) p = 0,4524
Q2: 58,0–65,0 kg	5/62 (8,1%)	5/63 (7,9%)	1,02 (0,31; 3,34) p = 0,9790	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9790	4/62 (6,5%)	6/63 (9,5%)	0,68 (0,20; 2,28) p = 0,5300	-0,03 (-0,13; 0,06) p = 0,5255	9/62 (14,5%)	11/63 (17,5%)	0,83 (0,37; 1,87) p = 0,6542	-0,03 (-0,16; 0,10) p = 0,6530
Q3: 65,0–77,0 kg	6/62 (9,7%)	12/63 (19,0%)	0,51 (0,20; 1,27) p = 0,1470	-0,09 (-0,22; 0,03) p = 0,1314	3/62 (4,8%)	13/63 (20,6%)	<b>0,23 (0,07; 0,78)</b> p = 0,0184	<b>-0,16 (-0,27; -0,04)</b> NNT = 7 (4; 23) p = 0,0063	8/62 (12,9%)	22/63 (34,9%)	<b>0,37 (0,18; 0,77)</b> p = 0,0075	<b>-0,22 (-0,36; -0,08)</b> NNT = 5 (3; 14) p = 0,0028
Q4: >77,0 kg	14/62 (22,6%)	8/63 (12,7%)	1,78 (0,80; 3,94) p = 0,1557	0,10 (-0,03; 0,23) p = 0,1442	6/62 (9,7%)	5/63 (7,9%)	1,22 (0,39; 3,79) p = 0,7317	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,7313	21/62 (33,9%)	14/63 (22,2%)	1,52 (0,85; 2,72) p = 0,1531	0,12 (-0,04; 0,27) p = 0,1440
Ogółem	33/248 (13,3%)	36/252 (14,3%)	0,93 (0,60; 1,44) p = 0,7510	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7508	20/248 (8,1%)	33/252 (13,1%)	0,62 (0,36; 1,04) p = 0,0714	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0663	53/248 (21,4%)	66/252 (26,2%)	0,82 (0,59; 1,12) p = 0,2074	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2048

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Podgrupy wg kwartyli masy ciała	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>≥1 istotny ubytek LVEF (spadek LVEF o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej i do &lt;50%)</b>												
Q1: <58,0 kg	0/62 (0,0%)	1/63 (1,6%)	0,34 (0,01; 8,16) p = 0,5047	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4700	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078
Q2: 58,0–65,0 kg	0/62 (0,0%)	0/63 (0,0%)	1,02 (0,02; 50,41) p = 0,9937	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134
Q3: 65,0–77,0 kg	0/62 (0,0%)	3/63 (4,8%)	0,15 (0,01; 2,75) p = 0,1986	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1189	2/62 (3,2%)	5/63 (7,9%)	0,41 (0,08; 2,02) p = 0,2707	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2481	2/62 (3,2%)	6/63 (9,5%)	0,34 (0,07; 1,61) p = 0,1742	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1454
Q4: >77,0 kg	3/62 (4,8%)	0/63 (0,0%)	7,11 (0,37; 134,88) p = 0,1914	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1172	4/62 (6,5%)	2/63 (3,2%)	2,03 (0,39; 10,70) p = 0,4026	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3913	7/62 (11,3%)	2/63 (3,2%)	3,56 (0,77; 16,45) p = 0,1045	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0768
Ogółem	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190	10/248 (4,0%)	16/252 (6,3%)	0,64 (0,29; 1,37) p = 0,2481	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2419	13/248 (5,2%)	17/252 (6,7%)	0,78 (0,39; 1,57) p = 0,4803	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4783
<b>≥1 AE prowadzące do wycofania leczenia anty-HER2</b>												
Q1: <58,0 kg	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	1/62 (1,6%)	2/63 (3,2%)	0,51 (0,05; 5,46) p = 0,5762	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5669	2/62 (3,2%)	3/63 (4,8%)	0,68 (0,12; 3,92) p = 0,6635	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6605
Q2: 58,0–65,0 kg	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	2/62 (3,2%)	3/63 (4,8%)	0,68 (0,12; 3,92) p = 0,6635	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6605	3/62 (4,8%)	4/63 (6,3%)	0,76 (0,18; 3,27) p = 0,7144	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,7130
Q3: 65,0–77,0 kg	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078
Q4: >77,0 kg	3/62 (4,8%)	0/63 (0,0%)	7,11 (0,37; 134,88) p = 0,1914	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1172	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	4/62 (6,5%)	2/63 (3,2%)	2,03 (0,39; 10,70) p = 0,4026	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3913
Ogółem	6/248 (2,4%)	5/252 (2,0%)	1,22 (0,38; 3,94) p = 0,7405	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7403	5/248 (2,0%)	9/252 (3,6%)	0,56 (0,19; 1,66) p = 0,2990	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2903	12/248 (4,8%)	15/252 (6,0%)	0,81 (0,39; 1,70) p = 0,5825	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5813

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



Ogółem profil zdarzeń niepożądanych ocenianej terapii był spójny w grupach chorych wyróżnionych na podstawie kwartyli masy ciała, zarówno pomiędzy porównywanymi interwencjami, jak i wewnątrz ramion badania; w tym u chorych o najniższej masie ciała (<58 kg). Jedynie w odniesieniu zdarzenia zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej jednej dysfunkcji serca („niewydolność serca” wg Med-DRA), w subpopulacji chorych o masie ciała w zakresie 65,0–77,0 kg (3 kwartyli), obserwowano istotnie mniejsze ryzyko u chorych leczonych SC-FDC-PH w porównaniu do leczonych IV-P+H, w okresie leczenia adiuwantowego [4,8% vs 20,6%, RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,78), NNT = 7 (95% CI: 4; 23)] i w całym okresie terapii systemowej [12,9% vs 34,9%, RR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,77), NNT = 5 (95% CI: 3; 14)].

### 5.8.1.8 Immunogenność

W badaniu FeDeriCa ocenie poddano pojawianie się u chorych, po rozpoczęciu leczenia w badaniu, przeciwciał (ang. *treatment-emergent antibodies*) skierowanych przeciwko substancjom czynnym oraz istotnej substancji pomocniczej (rHuPH20) nowej postaci terapii pertuzumabem i trastuzumabem (SC-FDC-PH). Analizie poddano również potencjalny wpływ wspomnianych przeciwciał na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii, poprzez ocenę wyników w zakresie najważniejszych punktów końcowych wymienionych kategorii oceny u chorych u których wystąpiły i nie wystąpiły dane przeciwciała; odpowiednio:  $C_{trough}$  w 7 cyklu leczenia systemowego, pCR i reakcje związane ze wstrzyknięciem lub wlewem (w grupie IV-P+H) / reakcje związane z podaniem leku (w grupie SC-FDC-PH). Wyniki oceny immunogenności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę ( $C_{trough}$  w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej, ITT i *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy / podgrupa	SC-FDC-PH, n/N (%*) lub średnia (SD)/N	IV-P+H, n/N (%*) lub średnia (SD)/N	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Przeciwciała przeciwko pertuzumabowi</b>				
Nie	220/231 (95,2%)	230/237 (97,0%)	<u>0,98 (0,95; 1,02)</u> p = 0,3111	<u>-0,02 (-0,05; 0,02)</u> p = 0,3100
• $C_{trough}$ w 7 cyklu <sup>^</sup>	93,6 (30,8)/192	80 (28,1)/193	nd.	nd.
• pCR <sup>^^</sup>	132/220 (60,0%)	143/230 (62,2%)	0,97 (0,83; 1,12) p = 0,6366	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6363
• IRRs/AARs <sup>+^^^</sup>	42/220 (19,1%)	31/230 (13,5%)	1,42 (0,93; 2,17) p = 0,1090	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,1065

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy / podgrupa	SC-FDC-PH, n/N (%*) lub średnia (SD)/N	IV-P+H, n/N (%*) lub średnia (SD)/N	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>Tak</u>	<u>11/231 (4,8%)</u>	<u>7/237 (3,0%)</u>	<u>1,61 (0,64; 4,09)</u> p = 0,3142	<u>0,02 (-0,02; 0,05)</u> p = 0,3100
• C <sub>trough</sub> w 7 cyklu <sup>^</sup>	90,6 (34)/8	56 (27)/5	nd.	nd.
• pCR <sup>^^</sup>	7/11 (63,6%)	5/7 (71,4%)	0,89 (0,47; 1,70) p = 0,7265	-0,08 (-0,52; 0,36) p = 0,7280
• IRRs/AARs <sup>^^^</sup>	0/11 (0,0%)	1/7 (14,3%)	0,22 (0,01; 4,80) p = 0,3374	-0,14 (-0,44; 0,15) p = 0,3395
<b>Przeciwciała przeciwko trastuzumabowi</b>				
<u>Nie</u>	<u>230/232 (99,1%)</u>	<u>236/237 (99,6%)</u>	<u>1,00 (0,98; 1,01)</u> p = 0,5516	<u>0,00 (-0,02; 0,01)</u> p = 0,5513
• C <sub>trough</sub> w 7 cyklu <sup>^</sup>	61,7 (22,8)/200	47,7 (20,7)/197	nd.	nd.
• pCR <sup>^^</sup>	138/230 (60,0%)	147/236 (62,3%)	0,96 (0,83; 1,11) p = 0,6126	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6123
• IRRs/AARs <sup>^^^</sup>	43/230 (18,7%)	32/236 (13,6%)	1,38 (0,91; 2,10) p = 0,1339	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1311
<u>Tak</u>	<u>2/232 (0,9%)</u>	<u>1/237 (0,4%)</u>	<u>2,04 (0,19; 22,38)</u> p = 0,5585	<u>0,00 (-0,01; 0,02)</u> p = 0,5513
• C <sub>trough</sub> w 7 cyklu <sup>^</sup>	40,1 (na.)/1	55,2 (na.)/1	nd.	nd.
• pCR <sup>^^</sup>	2/2 (100,0%)	0/1 (0,0%)	3,33 (0,29; 38,75) p = 0,3361	<b>1,00 (0,27; 1,73)</b> p = 0,0075
• IRRs/AARs <sup>^^^</sup>	0/2 (0,0%)	0/1 (0,0%)	0,67 (0,02; 21,81) p = 0,8198	0,00 (-0,73; 0,73) p = 1,0000
<b>Przeciwciała przeciwko rHuPH20</b>				
<u>Nie</u>	<u>223/225 (99,1%)</u>	nd.	na.	na.
• pCR <sup>^^</sup>	136/223 (61,0%)	nd.	na.	na.
• IRRs/AARs <sup>^^^</sup>	41/223 (18,4%)	nd.	na.	na.
<u>Tak</u>	<u>2/225 (0,9%)</u>	nd.	na.	na.
• pCR <sup>^^</sup>	0/2 (0%)	nd.	na.	na.
• IRRs/AARs <sup>^^^</sup>	0/2 (0%)	nd.	na.	na.

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† reakcje związane z wstrzyknięciem lub wlewem (w grupie IV-P+H) lub reakcje związane z podaniem leku (w grupie SC-FDC-PH);

<sup>^</sup> ocena w populacji *per protocol* w analizie farmakokinetycznej;

<sup>^^</sup> ocena w populacji ITT;

<sup>^^^</sup> ocena w populacji *safety*

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Przeciwciała przeciwko pertuzumabowi stwierdzano w obu grupach u <5%, a przeciwciała przeciwko trastuzumabowi – u <1% pacjentek. Różnice w ryzyku wystąpienia przeciwciał pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H nie były istotne statystycznie. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 odnotowano u <1% chorych w grupie SC-FDC-PH.

Uzyskane wyniki nie wskazują na pogorszenie farmakokinetyki, skuteczności lub bezpieczeństwa u pacjentek, które wytworzyły przeciwciała, należy jednak mieć na uwadze, że – z uwagi na rzadkie występowanie przeciwciał – liczebności analizowanych podgrup były bardzo niskie.

## 5.8.2 Bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym – badanie PHranceSCa (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki)

### 5.8.2.1 Ogólny profil zdarzeń niepożądanych

Ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych (w 3–5 stopniu nasilenia), ciężkich (*serious*) i związanych z leczeniem w okresie pooperacyjnego leczenia systemowego przeprowadzono w badaniu PHranceSCa. Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu PHranceSCa objęła także określone, predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu, wyróżnione na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu, reakcje związane z wstrzyknięciem lub wlewem oraz AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu AEs w fazie randomizowanej (*cross-over*), tj. w pierwszych 6 cyklach leczenia adiuwantowego w badaniu PHranceSCa. Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki chorych, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia w ocenianej kategorii w danym okresie leczenia (3 cyklami SC-FDC-PH lub 3 cyklami IV-P+H; każda pacjentka uwzględniona w tabeli otrzymała obie postacie terapii). Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 45. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	120/160 (75,0%)	113/160 (70,6%)	1,06 (0,93; 1,21) p = 0,3798	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3786
AEs prowadzące do zgonu	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
≥1 AE w stopniu 3-5	4/160 (2,5%)	6/160 (3,8%)	0,67 (0,19; 2,32) p = 0,5236	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5202

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem	1/160 (0,6%)	1/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
AEs kardiologiczne (w tym spadek LVEF)	5/160 (3,1%)	3/160 (1,9%)	1,67 (0,41; 6,86) p = 0,4791	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4736	
≥1 ciężkie AE	2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508	
≥1 AE o podejrzanym związku z leczeniem	58/160 (36,3%)	30/160 (18,8%)	<b>1,93 (1,32; 2,83)</b> <b>p = 0,0007</b>	<b>0,18 (0,08; 0,27)</b> <b>NNH = 6 (4; 13)</b> <b>p = 0,0004</b>	
<b>Predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu†</b>					
Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości‡	ogółem	3/160 (1,9%)	0/160 (0,0%)	7,00 (0,36; 134,43) p = 0,1968	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1274
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Reakcje związane z podaniem (ARR)	ogółem	38/160 (23,8%)	9/160 (5,6%)	<b>4,22 (2,11; 8,44)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,18 (0,11; 0,26)</b> <b>NNH = 6 (4; 10)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Zaburzenia czynności serca	ogółem	4/160 (2,5%)	5/160 (3,1%)	0,80 (0,22; 2,92) p = 0,7358	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7352
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Biegunka w stopniu ≥3	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750	
Wysypka / reakcje skórne	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–	
Zapalenie błony śluzowej ( <i>mucositis</i> )	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–	
Zdarzenie płucne (ARRs)	ogółem	11/160 (6,9%)	25/160 (15,6%)	<b>0,44 (0,22; 0,86)</b> <b>p = 0,0170</b>	<b>-0,09 (-0,16; -0,02)</b> <b>NNT = 12 (7; 53)</b> <b>p = 0,0124</b>
	w stopniu ≥3	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Zdarzenia związane z ciążą i u noworodka	ogółem	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia / gorączka neutro- peniczna	ogółem	3/160 (1,9%)	8/160 (5,0%)	0,38 (0,10; 1,39) p = 0,1418	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1236
	w stopniu $\geq 3$	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
<b>Reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem</b>					
Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem		36/160 (22,5%)	1/160 (0,6%)	<b>36,00 (5,00; 259,41) p = 0,0004</b>	<b>0,22 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p &lt; 0,0001</b>
Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem		3/160 (1,9%)	6/160 (3,8%)	0,50 (0,13; 1,96) p = 0,3208	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3096
<b>AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia</b>					
AEs prowa- dzące do przerwania leczenia	którymkolwiek z leków sto- sowanych w badaniu	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
	SC-FDC-PH	1/160 (0,6%)	nd.	na.	na.
	pertuzumabem IV	nd.	0/160 (0,0%)	na.	na.
	trastuzumabem IV	nd.	0/160 (0,0%)	na.	na.
AEs prowadzące do wstrzymania lub mody- fikacji dawki którejkolwiek z terapii stoso- wanych w badaniu		2/160 (1,3%)	3/160 (1,9%)	0,67 (0,11; 3,94) p = 0,6545	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6521

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† predefiniowane na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu;

‡ wszystkie odnotowane przypadki stanowiły reakcje nadwrażliwości w 1 lub 2 stopniu nasilenia (nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne), wszystkie zdarzenia ustąpiły

Ogółem, w fazach leczenia SC-FDC-PH odnotowano łącznie 339, a w fazach leczenia IV-P+H – 308 zdarzeń niepożądanych. Nie obserwowano żadnych AEs w 4 lub 5 stopniu nasilenia. Profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia IV-P+H. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PH: 36,3% vs 18,8%; RR = 1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH = 6 (95% CI: 4; 13).

Reakcje związane z podaniem (ARRs – *administration-related reactions*) zdefiniowano jako reakcję anafilaktyczną (szeroka definicja), anafilaksję i nadwrażliwość oraz reakcje związane z wlewem i nadwrażliwość, występujące w okresie do 24 godzin od zakończenia podawania terapii anty-HER2, bez względu na to, czy zostały, czy nie zostały uznane za związane z leczeniem przez badacza. Reakcje układowe związane z podskórnym wstrzyknięciem leków anty-HER2 wystąpiły u 3/160 (1,9%) pacjentek w fazie

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

*cross-over* i 2/137 (1,5%) chorych w fazie kontynuacji. Inne raportowane ARR związane z podaniem SC: ból głowy i skurcze mięśni u 2/160 (1,3%) chorych oraz nadciśnienie tętnicze i wymioty u 1/160 (0,6%) chorych. Wszystkie ARRs wystąpiły w stopniach 1 lub 2 i wszystkie ustępowały lub ustąpiły. Żadne z ARRs nie było przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia; żadne też nie zostało sklasyfikowane jako zdarzenie ciężkie.

W porównaniu IV-P+H w czasie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej występowały reakcje związane z podaniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 23,8% vs 5,6%; RR = 4,22 (95% CI: 2,11; 8,44); NNH = 6 (95% CI: 4; 10). Nie odnotowano natomiast wystąpienia reakcji związanych z podaniem w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. W okresie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej niż w fazie IV-P+H występowały także reakcje miejscowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem: 22,5% vs 0,6%; RR = 36,00 (95% CI: 5,00; 259,41); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Istotnie rzadziej w cyklach SC-FDC-PH, w porównaniu do cykli IV-P+H, obserwowano natomiast zdarzenia płucne związane z podaniem: 6,9% vs 15,6%; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,86); NNT = 12 (95% CI: 7; 53).

Pozostałe oceniane kategorie AEs, w tym większość zdarzeń podlegających monitorowaniu z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem (poza opisanymi wyżej reakcjami związanymi z podaniem), jak również AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, występowały ze zbliżoną częstością w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H lub nie występowały wcale. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono ogólny profil zdarzeń niepożądanych także w rozbiciu na fazy przed i po skrzyżowaniu grup badania PHranceSCa, tj. odrębnie w początkowym okresie leczenia adiuwantowego (cykle 1–3) i po zmianie postaci leku (cykle 4–6).

Tabela 46. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6) [adiuwant].

Punkt końcowy	Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)			
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	62/80 (77,5%)	62/80 (77,5%)	1,00 (0,85; 1,18) p = 1,0000	0,00 (-0,13; 0,13) p = 1,0000	58/80 (72,5%)	51/80 (63,8%)	1,14 (0,92; 1,41) p = 0,2374	0,09 (-0,06; 0,23) p = 0,2329
AE prowadzące do zgonu	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
≥1 AE w stopniu 3-5	3/80 (3,8%)	2/80 (2,5%)	1,50 (0,26; 8,74) p = 0,6520	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6494	1/80 (1,3%)	4/80 (5,0%)	0,25 (0,03; 2,19) p = 0,2104	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1703
≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1,00 (0,06; 15,71) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
AE kardiologiczne (w tym spadek LVEF)	3/80 (3,8%)	1/80 (1,3%)	3,00 (0,32; 28,23) p = 0,3368	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,3096	2/80 (2,5%)	2/80 (2,5%)	1,00 (0,14; 6,93) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
≥1 ciężkie AE	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1,00 (0,06; 15,71) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1/80 (1,3%)	5/80 (6,3%)	0,20 (0,02; 1,67) p = 0,1376	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,0931
<b>5 najczęściej występujących AEs (u ≥5% pacjentek)</b>								
Popromienne uszkodzenie skóry	10/80 (12,5%)	17/80 (21,3%)	0,59 (0,29; 1,20) p = 0,1469	-0,09 (-0,20; 0,03) p = 0,1368	7/80 (8,8%)	10/80 (12,5%)	0,70 (0,28; 1,75) p = 0,4448	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4407
Reakcja w miejscu wkłucia	24/80 (30,0%)	0/80 (0,0%)	<b>49,00 (3,03; 792,17) p = 0,0061</b>	<b>0,30 (0,20; 0,40) NNH = 4 (3; 6) p &lt; 0,0001</b>	12/80 (15,0%)	0/80 (0,0%)	<b>25,00 (1,51; 415,20) p = 0,0248</b>	<b>0,15 (0,07; 0,23) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0003</b>
Biegunka	6/80 (7,5%)	12/80 (15,0%)	0,50 (0,20; 1,27) p = 0,1439	-0,08 (-0,17; 0,02) p = 0,1306	7/80 (8,8%)	4/80 (5,0%)	1,75 (0,53; 5,75) p = 0,3562	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3473
Zmęczenie	5/80 (6,3%)	5/80 (6,3%)	1,00 (0,30; 3,32) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	1,00 (0,26; 3,86) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
Uderzenia gorąca	5/80 (6,3%)	6/80 (7,5%)	0,83 (0,27; 2,62) p = 0,7551	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7546	4/80 (5,0%)	0/80 (0,0%)	9,00 (0,49; 164,46) p = 0,1383	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0630

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)				
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
<b>Predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu†</b>									
Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości	ogółem	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,56) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706	2/80 (2,5%)	0/80 (0,0%)	5,00 (0,24; 102,53) p = 0,2964	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2360
	w stopniu ≥3	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Reakcje związane z podaniem (ARR)	ogółem	23/80 (28,8%)	7/80 (8,8%)	<b>3,29 (1,50; 7,22)</b> p = 0,0031	<b>0,20 (0,08; 0,32)</b> NNH = 5 (4; 13) p = 0,0008	14/80 (17,5%)	2/80 (2,5%)	<b>7,00 (1,64; 29,81)</b> p = 0,0085	<b>0,15 (0,06; 0,24)</b> NNH = 7 (5; 17) p = 0,0011
	w stopniu ≥3	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zaburzenia czynności serca	ogółem	3/80 (3,8%)	2/80 (2,5%)	1,50 (0,26; 8,74) p = 0,6520	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6494	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)	0,33 (0,04; 3,14) p = 0,3368	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,3096
	w stopniu ≥3	0/80 (0,0%)	1/80 (1,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4991	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4706	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Biegunka w stopniu ≥3	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,56) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
Wysypka / reakcje skórne	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
Zapalenie błony śluzowej (mucositis)	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
Zdarzenie płucne (ARRs)	ogółem	4/80 (5,0%)	18/80 (22,5%)	<b>0,22 (0,08; 0,63)</b> p = 0,0045	<b>-0,18 (-0,28; -0,07)</b> NNH = 6 (4; 14) p = 0,0009	7/80 (8,8%)	7/80 (8,8%)	1,00 (0,37; 2,72) p = 1,0000	0,00 (-0,09; 0,09) p = 1,0000
	w stopniu ≥3	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,56) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zdarzenia związane z ciężką i u noworodka	ogółem	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,56) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



Punkt końcowy	Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)				
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
w stopniu $\geq 3$	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
Śródmiąższowa choroba płuc	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	
Neutropenia / gorączka neutropeniczna	ogółem	2/80 (2,5%)	4/80 (5,0%)	0,50 (0,09; 2,65) p = 0,4156	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,4042	1/80 (1,3%)	4/80 (5,0%)	0,25 (0,03; 2,19) p = 0,2104	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1703
	w stopniu $\geq 3$	0/80 (0,0%)	1/80 (1,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4991	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4706	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	1,00 (0,02; 49,79) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
<b>Reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem</b>									
Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem	24/80 (30,0%)	1/80 (1,3%)	<b>24,00 (3,33; 173,17)</b> p = 0,0016	<b>0,29 (0,18; 0,39)</b> NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001	12/80 (15,0%)	0/80 (0,0%)	<b>25,00 (1,51; 415,20)</b> p = 0,0248	<b>0,15 (0,07; 0,23)</b> NNH = 7 (5; 15) p = 0,0003	
Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem	1/80 (1,3%)	5/80 (6,3%)	0,20 (0,02; 1,67) p = 0,1376	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,0931	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	2,00 (0,19; 21,62) p = 0,5682	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5596	
<b>AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia</b>									
AEs prowadzące do przerwania leczenia	którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu	0/80 (0,0%)	0/80 (0,0%)	–	–	1/80 (1,3%)	0/80 (0,0%)	3,00 (0,12; 72,56) p = 0,4991	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4706
	SC-FDC-PH	0/80 (0,0%)	nd.	na.	na.	1/80 (1,3%)	nd.	na.	na.
	pertuzumabem IV	nd.	0/80 (0,0%)	na.	na.	nd.	0/80 (0,0%)	na.	na.
	trastuzumabem IV	nd.	0/80 (0,0%)	na.	na.	nd.	0/80 (0,0%)	na.	na.
AEs prowadzące do wstrzymania lub modyfikacji dawki którejkolwiek z terapii stosowanych w badaniu	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	2,00 (0,19; 21,62) p = 0,5682	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5596	0/80 (0,0%)	2/80 (2,5%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2964	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2360	

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† predefiniowane na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adiuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 5\%$  pacjentek) były popromienne uszkodzenie skóry, reakcja w miejscu wkłucia, biegunka, zmęczenie i uderzenia gorąca. Spośród wymienionych tylko reakcja w miejscu wkłucia występowała istotnie statystycznie częściej w fazach leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu z fazami IV-P+H, zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6; odpowiednio 30% vs 0% [RR = 49,00 (95% CI: 3,03; 792,17); NNH = 4 (95% CI: 3; 6)] i 15% vs 0% [RR = 25,00 (95% CI: 1,51; 415,20); NNH = 7 (95% CI: 5; 15)].

Podobnie jak w porównaniu okresów leczenia, u pacjentek leczonych SC-FDC-PH istotnie częściej niż u chorych leczonych IV-P+H występowały reakcje związane z podaniem (zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6) i miejscowe reakcje związane z wstrzyknięciem lub wlewem (również – w cyklach 1–3 i 4–6). Natomiast związane ze stosowaniem SC-FDC-PH zmniejszenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w postaci ryzyka zdarzeń płucnych było widoczne (i statystycznie istotne) w cyklach 1–3, a w cyklach 4–6 częstość omawianych zdarzeń była w obu grupach jednakowa.

W tabeli poniżej przedstawiono profil AEs występujących w nierandomizowanej fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego w badaniu PHranceSCa.

Tabela 47. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja safety, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%*) N = 137	IV-P+H, n (%*) N = 21
$\geq 1$ zdarzenie niepożądane (AE)	70 (51,1%)	13 (61,9%)
AE prowadzące do zgonu	0 (0%)	0 (0%)
$\geq 1$ AE w stopniu 3-5	4 (2,9%)	2 (9,5%)
$\geq 1$ AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem	0 (0%)	0 (0%)
AE kardiologiczne (w tym spadek LVEF)	1 (0,7%)	0 (0%)
$\geq 1$ ciężkie AE	3 (2,2%)	0 (0%)
$\geq 1$ AE o podejrzanym związku z leczeniem	27 (19,7%)	2 (9,5%)
<b>Predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu†</b>		
ogółem	2 (1,5%)	0 (0%)

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n (%*) N = 137	IV-P+H, n (%*) N = 21
Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
	ogółem	13 (9,5%)	0 (0%)
Reakcje związane z podaniem (ARR)	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
	ogółem	3 (2,2%)	0 (0%)
Zaburzenia czynności serca	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
	ogółem	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka w stopniu $\geq 3$		0 (0%)	0 (0%)
Wysypka / reakcje skórne		0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie błony śluzowej ( <i>mucositis</i> )		0 (0%)	0 (0%)
Zdarzenie płucne (ARRs)	ogółem	11 (8%)	3 (14,3%)
	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
Zdarzenia związane z ciążą i u- worodka	ogółem	0 (0%)	0 (0%)
	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	1 (0,7%)	0 (0%)
	w stopniu $\geq 3$	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenia / gorączka neutropeniczna	ogółem	3 (2,2%)	0 (0%)
	w stopniu $\geq 3$	1 (0,7%)	0 (0%)
<b>Reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem</b>			
Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem		10 (7,3%)	0 (0%)
Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem / wlewem		2 (1,5%)	0 (0%)
<b>AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia</b>			
AEs prowa- dzące do przerwania leczenia	którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu	0 (0%)	1 (4,8%)
	SC-FDC-PH	0 (0%)	0 (0%)
	pertuzumabem IV	0 (0%)	1 (4,8%)
	trastuzumabem IV	0 (0%)	1 (4,8%)
AEs prowadzące do wstrzymania lub modyfikacji dawki którejkolwiek z terapii stosowanych w badaniu		3 (2,2%)	1 (4,8%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† predefiniowane na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adiuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+H. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PH stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+H. Nie odnotowano żadnych zgonów.

### 5.8.2.2 Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny dodatkowych punktów końcowych bezpieczeństwa kardiologicznego, przeprowadzonej w fazie *cross-over* badania PHranceSCa.

Tabela 48. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Badanie	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność serca	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Spadek frakcji wyrzutowej serca o $\geq 10$ p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej <50%	4/160 (2,5%)	3/160 (1,9%)	1,33 (0,30; 5,86) p = 0,7034	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7023
Arytmia†	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Hipokineza komory serca^	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† nieciężka, stopień 1, niezwiązana z SC-FDC-PH, nie ustąpiła;

^ nieciężka, stopień 2, związana ze stosowaniem trastuzumabu, doprowadziła do czasowego wstrzymania leczenia, ustąpiła

W fazie *cross-over* nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, a ryzyko wystąpienia spadku frakcji wyrzutowej serca nie różniło się istotnie pomiędzy okresami leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H. Większość przypadków spadku frakcji wyrzutowej notowanych w badaniu wystąpiła w 2 stopniu nasilenia i ustąpiła (w 1 przypadku – stopień 3; w 1 przypadku zmniejszenie frakcji wyrzutowej nie ustąpiło). U 4 pacjentek leczenie (po 2 w fazie SC-FDC-PH i IV-P+H) leczenie zostało czasowo wstrzymane, a u jednej chorej (SC-FDC-PH) – wycofane. Ponadto u jednej pacjentki w fazie leczenia SC-FDC-PH wystąpiła arytmia (niezwiązana z leczeniem), a u jednej chorej w fazie IV-P+H – hipokineza komory serca (związana z leczeniem).

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 49. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%*) N = 137	IV-P+H, n (%*) N = 21
Niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)
Spadek frakcji wyrzutowej serca o $\geq 10$ p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej $< 50\%$	0 (0%)	0 (0%)
Tachykardia†	1 (0,7%)	0 (0%)

† nieciężka, stopień 1, niezwiązana z SC-FDC-PH, ustąpiła

W fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, ani spadku frakcji wyrzutowej serca (o  $\geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej  $< 50\%$ ) u leczonych chorych. U jednej pacjentki leczonej SC-FDC-PH wystąpiła niezwiązana z leczeniem tachykardia.

### 5.8.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy okresami leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* badania PHranceSCa.

Tabela 50. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
$\geq 1$ ciężkie AE	2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508
Zgon (bez względu na przyczynę)	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Spadek frakcji wyrzutowej serca	1†/160 (0,6%)	1†/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Astma	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Róża	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie tkanki łącznej piersi	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,09) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† AE związane z leczeniem

Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE w okresach leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H było zbliżone. Poza dwoma przypadkami ciężkiego spadku frakcji wyrzutowej serca (po 1 w okresie leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H), odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem. Nie wystąpił żaden zgon.

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego badania PHranceSCa.

Tabela 51. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 137	IV-P+H, n (%) N = 21
≥1 ciężkie AE	3 (2,19%)	0 (0,00%)
Zgon (bez względu na przyczynę)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	1 (0,73%)	0 (0,00%)
Róża	1 (0,73%)	0 (0,00%)
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1 (0,73%)	0 (0,00%)

W fazie kontynuacji badania ciężkie AEs wystąpiły u 3 pacjentek, wszystkie były leczone SC-FDC-PH. Żadne z ciężkich AEs obserwowanych w fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego nie było związane ze stosowanym leczeniem. Nie odnotowano także żadnego zgonu.

### 5.8.2.4 Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane, wg klas układów i narządów MedDRA

W badaniu PHranceSCa raportowaniu podlegały także nieciężkie (*non-serious*) zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek (w przebiegu całego badania). Porównanie odsetków chorych, u których AEs tej kategorii wystąpiły w fazie *cross-over* przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 52. Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$  w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
$\geq 1$ nieciężkie AE†	77/160 (48,1%)	57/160 (35,6%)	<b>1,35 (1,04; 1,76)</b> p = 0,0251	<b>0,13 (0,02; 0,23)</b> NNH = 8 (5; 57) p = 0,0223
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Uderzenia gorąca	9/160 (5,6%)	6/160 (3,8%)	1,50 (0,55; 4,12) p = 0,4311	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4271
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Popromienne uszkodzenie skóry	17/160 (10,6%)	27/160 (16,9%)	0,63 (0,36; 1,11) p = 0,1091	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1031
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Ból głowy	5/160 (3,1%)	3/160 (1,9%)	1,67 (0,41; 6,86) p = 0,4791	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4736
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Zmęczenie	9/160 (5,6%)	9/160 (5,6%)	1,00 (0,41; 2,45) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	36/160 (22,5%)	0/160 (0,0%)	<b>73,00 (4,52; 1179,24)</b> p = 0,0025	<b>0,23 (0,16; 0,29)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Biegunka	13/160 (8,1%)	16/160 (10,0%)	0,81 (0,40; 1,63) p = 0,5600	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5589
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Wysypka	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Ból stawu	8/160 (5,0%)	6/160 (3,8%)	1,33 (0,47; 3,76) p = 0,5861	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5845
Ból kostny	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,09) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Mięśnioból	3/160 (1,9%)	5/160 (3,1%)	0,60 (0,15; 2,47) p = 0,4791	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4736

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† próg raportowania: wystąpienie u  $\geq 5\%$  chorych, w całym okresie trwania badania

Co najmniej 1 nieciężkie AEs wystąpiło u 48,1% w okresie leczenia SC-FDC-PH i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+H, różnica pomiędzy okresami była istotna statystycznie; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76); NNH = 8 (95% CI: 5; 57). Za zwiększenie ryzyka nieciężkich AEs w cyklach podawania SC-FDC-PH odpowiadała głównie istotnie większa częstość nieciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia: 22,5% vs 0,0%; RR = 73,00 (95% CI: 4,52; 1179,24); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Częstość pozostałych nieciężkich, najczęściej zgłaszanych AEs była w porównywanych okresach zbliżona.

W tabeli poniżej zebrano wyniki obserwacji najczęściej występujących, nieciężkich AEs w nierandomizowanej fazie kontynuacji leczenia.

Tabela 53. Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$  w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHran-ceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 137	IV-P+H, n (%) N = 21
$\geq 1$ nieciężkie AE†	29 (21,17%)	8 (38,10%)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Uderzenia gorąca	3 (2,19%)	0 (0,00%)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Popromienne uszkodzenie skóry	1 (0,73%)	0 (0,00%)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Ból głowy	1 (0,73%)	2 (9,52%)



Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 137	IV-P+H, n (%) N = 21
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Zmęczenie	4 (2,92%)	1 (4,76%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	10 (7,30%)	0 (0,00%)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	14 (10,22%)	4 (19,05%)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Wysypka	2 (1,46%)	2 (9,52%)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Ból stawu	1 (0,73%)	2 (9,52%)
Ból kostny	0 (0,00%)	2 (9,52%)
Mięśnioból	0 (0,00%)	2 (9,52%)

† próg raportowania: wystąpienie u  $\geq 5\%$  chorych, w całym okresie trwania badania

Częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie IV-P+H – biegunkę, ból głowy i ból stawu.

### 5.8.2.5 Opóźnienie podania leków anty-HER2

W publikacji z badania PHranceSCa podano informacje o zdarzeniach opóźnienia podawania SC-FDC-PH i IV-P+H. Dane zebrane w randomizowanej fazie badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Opóźnienie podania leków anty-HER2	10/160 (6,3%)	9/160 (5,6%)	1,11 (0,46; 2,66) p = 0,8131	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8130

Opóźnienie podania leków anty-HER2 odnotowywano ze zbliżoną częstością w cyklach SC-FDC-PH oraz w cyklach IV-P+H.

W kolejnej tabeli podano informacje dotyczące konieczności opóźnienia podania dawek leków anti-HER2 w nierandomizowanej fazie kontynuacji leczenia.

Tabela 55. Opóźnienie podania leków anti-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)
Opóźnienie podania leków anti-HER2	17/137 (12,4%)	2/21 (9,5%)

W etapie kontynuacji leczenia nieco częściej (12,4% vs 9,5%) opóźniano podanie SC-FDC-PH w porównaniu do IV-P+H; z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+H wyniki takiego porównania mają jednak ograniczoną wiarygodność.

## 5.9 Ocena drogi podania terapii anty-HER2

### 5.9.1 Ocena drogi podania przez pacjentki

#### 5.9.1.1 Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ)

Kwestionariuszową ocenę preferencji wobec drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem (SC-FDC-PH lub IV-P+H) przeprowadzono w badaniu PHranceSCa. Ocenę przeprowadzono u wszystkich chorych w badaniu, po ukończeniu obu etapów leczenia w fazie *cross-over*.

Wyniki oceny, wyrażone jako odsetek pacjentek wskazujących daną odpowiedź na pytania kwestionariusza PPQ, zebrano w tabeli poniżej, z wyodrębnieniem grup zgodnych z randomizacją (wg kolejności terapii) oraz w całej badanej próbie. Najczęściej wskazywane opcje odpowiedzi w całej badanej próbie zaznaczono podkreśleniem.

Tabela 56. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n/N (%) [95% CI]	SC-FDC-PH→IV-P+H, n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki, n/N (%) [95% CI]	
<b>PPQ 1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”†</b>				
Preferowana postać SC <sup>^</sup>	70/80 (87,5%) [78,2; 93,8]	66/80 (82,5%) [72,4; 90,1]	<u>136/160 (85,0%)</u> <u>[78,5; 90,2]</u>	
Preferowana postać IV	10/80 (12,5%)	12/80 (15,0%)	22/160 (13,8%)	
Brak preferencji	0/80 (0%)	2/80 (2,5%)	2/160 (1,3%)	
<b>PPQ 2: Określenie siły preferencji wobec do drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1.</b>				
Preferowana postać SC	bardzo silnie	48/70 (68,6%)	44/66 (66,7%)	<u>92/136 (67,6%)</u>
	dość silnie	17/70 (24,3%)	17/66 (25,8%)	34/136 (25,0%)
	nie bardzo silnie	5/70 (7,1%)	5/66 (7,6%)	10/136 (7,4%)
Preferowana postać IV	bardzo silnie	4/10 (40,0%)	8/12 (66,7%)	<u>12/22 (54,5%)</u>
	dość silnie	1/10 (10,0%)	1/12 (8,3%)	2/22 (9,1%)
	nie bardzo silnie	5/10 (50,0%)	3/12 (25,0%)	8/22 (36,4%)
<b>PPQ 3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania.</b>				
mniejszy stres	21/143 (14,7%)	25/139 (18,0%)	46/282 (16,3%)	

	Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n/N (%) [95% CI]	SC-FDC-PH→IV-P+H, n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki, n/N (%) [95% CI]
Preferowana postać SC	krótszy czas przebywania w ośrodku	60/143 (42,0%)	59/139 (42,4%)	<u>119/282 (42,2%)</u>
	mniejszy ból w miejscu poda- nia	14/143 (9,8%)	18/139 (12,9%)	32/282 (11,3%)
	większy komfort w czasie po- dawania leku	41/143 (28,7%)	32/139 (23%)	73/282 (25,9%)
	inna przyczyna	7/143 (4,9%)	5/139 (3,6%)	12/282 (4,3%)
Preferowana postać IV	mniejszy stres	3/17 (17,6%)	4/25 (16,0%)	7/42 (16,7%)
	krótszy czas przebywania w ośrodku	1/17 (5,9%)	1/25 (4,0%)	2/42 (4,8%)
	mniejszy ból w miejscu poda- nia	4/17 (23,5%)	7/25 (28,0%)	11/42 (26,2%)
	większy komfort w czasie po- dawania leku	8/17 (47,1%)	6/25 (24,0%)	<u>14/42 (33,3%)</u>
	inna przyczyna	1/17 (5,9%)	7/25 (28,0%)	8/42 (19,0%)

† "All things considered, which method of administration did you prefer?";

^ I-rzędowy punkt końcowy badania

Po przyjęciu terapii anti-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PH i IV-P+H) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,5; 90,2) wszystkich pacjentek w badaniu PHranceSCa wskazało SC-FDC-PH jako preferowaną postać podania. Na prośbę o określenie siły preferencji większość chorych preferujących postać SC-FDC-PH wskazywała na bardzo silną preferencję, a najczęściej wskazywanymi przyczynami takiego wyboru był krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leku. Postać IV-P+H wskazało jako preferowaną 13,8% pacjentek.

### 5.9.1.2 Wybór terapii do kontynuacji leczenia

Innym wskaźnikiem preferencji wobec postaci terapii anti-HER2 w badaniu PHranceSCa był odsetek chorych dokonujących wyboru terapii SC-FDC-PH lub IV-P+H do kontynuacji leczenia adiuwantowego po ukończeniu fazy *cross-over*. Oceniano także spójność wyboru dokonanego przez pacjentkę z uprzednim wskazaniem terapii preferowanej w kwestionariuszu PPQ. Wyniki oceny zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór terapii do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n/N (%)	SC-FDC-PH→IV-P+H, n/N (%)	Wszystkie pacjentki, n/N (%)
<b>Droga podania terapii pertuzumab + trastuzumab wybrana przez pacjentkę do kontynuacji leczenia adiuwantowego po fazie <i>cross-over</i></b>			
Podanie SC	71/80 (88,8%)	68/80 (85,0%)	<u>139/160 (86,9%)</u>
Podanie IV	9*/80 (11,3%)	12*/80 (15,0%)	21*/160 (13,1%)
<b>Ocena spójności wyboru drogi podania do kontynuacji leczenia z preferencją wobec drogi podania zadeklarowaną uprzednio w pytaniu 1 kwestionariusza PPQ</b>			
Preferowana SC, wybór SC	70*/80 (87,5%)	66*/80 (82,5%)	<u>136*/160 (85,0%)</u>
Preferowana SC, wybór IV	0*/80 (0%)	0*/80 (0%)	0*/160 (0%)
Preferowana IV, wybór SC	1*/80 (1,3%)	0*/80 (0%)	1*/160 (0,6%)
Preferowana IV, wybór IV	9*/80 (11,3%)	12*/80 (15,0%)	21*/160 (13,1%)
Brak preferencji, wybór SC	0*/80 (0%)	2*/80 (2,5%)	2*/160 (1,3%)
Brak preferencji, wybór IV	0*/80 (0%)	0*/80 (0%)	0*/160 (0%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adiuwantowej anty-HER2 postać SC-FDC-PH, względem IV-P+H. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PH jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+H lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PH. Natomiast wolę kontynuacji terapii anty-HER2 postacią IV-P+H wyraziło 13,1% chorych.

### 5.9.1.3 Jakość życia (TASQ)

Wieloaspektową ocenę drogi podania, pod względem wpływu na 5 domen jakości życia wyróżnionych w kwestionariuszu TASQ (w wariantach TASQ-SC i TASQ-IV), przeprowadzono w badaniu PHranceSCa po ukończeniu obu 3-cyklowych etapów fazy *cross-over* (przed i po skrzyżowaniu grup). W domenach „zadowolenie z leczenia”, „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” i „komfort leczenia” możliwe było uzyskanie od 0 do 100 punktów, a w pozostałych domenach – 1 do 5 punktów; w każdym przypadku wyższa liczba punktów oznaczała lepszy wynik. Średnie wyników w okresie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H oraz wyliczoną

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

różnicę średnich przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 58. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Domena TASQ	SC-FDC-PH		IV-P+H		MD (95% CI)* [pkt]
	N	Średnia (SD) [pkt]	N	Średnia (SD) [pkt]	
Zadowolenie z leczenia <sup>†</sup> (TASQ 1 i 12)	160	87,7 (17,5)	160	64,3 (23,6)	<b>23,40 (18,85; 27,95)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Wpływ na funkcjonowanie fizyczne <sup>†</sup> (TASQ 2–4)	160	81,3 (15,4)	160	86,5 (14,8)	<b>-5,20 (-8,51; -1,89)</b> <b>p = 0,0021</b>
Wpływ na funkcjonowanie psychiczne <sup>^</sup> (TASQ 5)	160	4,6 (0,7)	160	3,8 (1,2)	<b>0,80 (0,58; 1,02)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Wpływ na aktywności życia codziennego <sup>^</sup> (TASQ 8)	160	3,9 (1,0)	160	2,3 (0,9)	<b>1,60 (1,39; 1,81)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Komfort leczenia <sup>†</sup> (TASQ 6 i 7)	160	90,0 (13,8)	160	56,8 (26,0)	<b>33,20 (28,64; 37,76)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† 0–100 pkt; ^ 1–5 pkt

W 4 na 5 ocenianych domen TASQ – zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia – średni wynik punktowy, wskazujący na wyższą jakość życia pacjentek, uzyskano po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do okresu IV-P+H; wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie; MD (95% CI) równe, odpowiednio, 23,40 (95% CI: 18,85; 27,95); 0,80 (95% CI: 0,58; 1,02); 1,60 (95% CI: 1,39; 1,81); 33,20 (95% CI: 28,64; 37,76). Natomiast w domenie wpływu na funkcjonowanie fizyczne wynik w okresie SC-FDC-PH był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+H; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89).

W tabeli poniżej przedstawiono także wyniki porównania okresów terapii SC-FDC-PH i IV-P+H fazy *cross-over* badania PHranceSCa pod względem odsetków chorych deklarujących określony poziom zadowolenia z drogi podania terapii anty-HER2, wg preferowanej drogi podania, poczucia ograniczenia w związku z podawaniem leków, oceny utraty lub zyskiwania czasu w związku z drogą podania leków, oceny czasu na rozmowę z lekarzem i/lub pielęgniarką oraz postrzeganego wpływu czasu podania leku na czas na rozmowę.

Tabela 59. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>TASQ 1: odsetek pacjentek wg deklarowanego poziomu zadowolenia z drogi podania („Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?”).</b>				
Bardzo zadowolona	92/160 (57,5%)	41/160 (25,6%)	<b>2,24 (1,67; 3,02)</b> p < 0,0001	<b>0,32 (0,22; 0,42)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zadowolona	49/160 (30,6%)	67/160 (41,9%)	<b>0,73 (0,54; 0,98)</b> p = 0,0384	<b>-0,11 (-0,22; -0,01)</b> NNH = 9 (5; 127) p = 0,0351
Ani zadowolona ani niezadowolona	7/160 (4,4%)	41/160 (25,6%)	<b>0,17 (0,08; 0,37)</b> p < 0,0001	<b>-0,21 (-0,29; -0,14)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Niezadowolona	3/160 (1,9%)	9/160 (5,6%)	0,33 (0,09; 1,21) p = 0,0946	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0760
Bardzo niezadowolona	7/160 (4,4%)	2/160 (1,3%)	3,50 (0,74; 16,59) p = 0,1146	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0895
Brak odpowiedzi	2/160 (1,3%)	0/160 (0%)	5,00 (0,24; 103,33) p = 0,2976	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2421
<b>TASQ 5: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy czuły się ograniczone podczas podania leku.</b>				
Zupełnie nie	114/160 (71,3%)	55/160 (34,4%)	<b>2,07 (1,64; 2,62)</b> p < 0,0001	<b>0,37 (0,27; 0,47)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Troszeczkę tak	35/160 (21,9%)	49/160 (30,6%)	0,71 (0,49; 1,04) p = 0,0781	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0738
Trochę tak	3/160 (1,9%)	29/160 (18,1%)	<b>0,10 (0,03; 0,33)</b> p = 0,0001	<b>-0,16 (-0,23; -0,10)</b> NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Dość ograniczona	5/160 (3,1%)	19/160 (11,9%)	<b>0,26 (0,10; 0,69)</b> p = 0,0064	<b>-0,09 (-0,14; -0,03)</b> NNT = 12 (7; 33) p = 0,0026
Bardzo ograniczona	0/160 (0%)	8/160 (5,0%)	0,06 (0,00; 1,01) p = 0,0509	<b>-0,05 (-0,09; -0,01)</b> p = 0,0059
Brak odpowiedzi	3/160 (1,9%)	0/160 (0%)	7,00 (0,36; 134,43) p = 0,1968	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1274
<b>TASQ 8: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy w związku z podaniem leku tracą lub zyskują czas na inne sprawy.</b>				
Tracę dużo czasu	1/160 (0,6%)	34/160 (21,3%)	<b>0,03 (0,00; 0,21)</b> p = 0,0005	<b>-0,21 (-0,27; -0,14)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Tracę trochę czasu	13/160 (8,1%)	63/160 (39,4%)	<b>0,21 (0,12; 0,36)</b> p < 0,0001	<b>-0,31 (-0,40; -0,23)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Nie tracę ani nie zyskuję czasu	45/160 (28,1%)	56/160 (35,0%)	0,80 (0,58; 1,11) p = 0,1879	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1846
Zyskuję trochę czasu	42/160 (26,3%)	3/160 (1,9%)	<b>14,00 (4,43; 44,24)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,17; 0,32)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001

	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zyskuję dużo czasu	55/160 (34,4%)	4/160 (2,5%)	<b>13,75 (5,10; 37,04)</b> p < 0,0001	<b>0,32 (0,24; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Brak odpowiedzi	4/160 (2,5%)	0/160 (0%)	9,00 (0,49; 165,80) p = 0,1394	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0682
<b>TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na prośbę o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie.</b>				
Tak, miałam wystarczająco dużo czasu	144*/160 (90,0%)	132*/160 (82,5%)	1,09 (1,00; 1,19) p = 0,0529	0,08 (0,00; 0,15) p = 0,0500
Tak, ale chciałabym mieć więcej czasu na rozmowę	8*/160 (5,0%)	15*/160 (9,4%)	0,53 (0,23; 1,22) p = 0,1375	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1284
Czas na rozmowę nie miał dla mnie znaczenia	5*/160 (3,1%)	8*/160 (5,0%)	0,63 (0,21; 1,87) p = 0,4005	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3951
Nie, nie miałam wystarczająco dużo czasu na rozmowę	1*/160 (0,6%)	1*/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Nie, nie rozmawiałam z pielęgniarką/lekarzem	0*/160 (0,0%)	4*/160 (2,5%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1394	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0682
Brak odpowiedzi	2*/160 (1,3%)	0*/160 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,33) p = 0,2976	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2421
<b>TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach.</b>				
Tak	21*/160 (13,1%)	32*/160 (20,0%)	0,66 (0,40; 1,09) p = 0,1020	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0967
Nie	136*/160 (85,0%)	127*/160 (79,4%)	1,07 (0,97; 1,19) p = 0,1898	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1873
Brak odpowiedzi	3*/160 (1,9%)	1*/160 (0,6%)	3,00 (0,32; 28,54) p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3135
<b>TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego.</b>				
Podanie IV	15*/160 (9,4%)	19*/160 (11,9%)	0,79 (0,42; 1,50) p = 0,4695	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4677
Podanie SC	132*/160 (82,5%)	113*/160 (70,6%)	<b>1,17 (1,03; 1,32)</b> p = 0,0131	<b>0,12 (0,03; 0,21)</b> NNT = 9 (5; 38) p = 0,0113
Brak preferencji	9*/160 (5,6%)	19*/160 (11,9%)	0,47 (0,22; 1,02) p = 0,0547	<b>-0,06 (-0,12; 0,00)</b> p = 0,0465
Brak odpowiedzi	4*/160 (2,5%)	9*/160 (5,6%)	0,44 (0,14; 1,41) p = 0,1696	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1555

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† "How satisfied or dissatisfied were you with the IV infusion/SC injection?"

W odpowiedzi na pytanie 1 TASQ istotnie więcej chorych zadeklarowało bycie „bardzo zadowolonymi” z drogi podania terapii anti-HER2 po okresie leczenia SC-FDC-PH niż po okresie leczenia IV-P+H; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PH vs IV-P+H pacjentki wskazywały opcje „zadowolona” lub „ani zadowolona ani niezadowolona”.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



W odpowiedzi na pytanie 5 TASQ istotnie więcej pacjentek zadeklarowało brak poczucia ograniczenia w związku z podawaniem leków w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H), a istotnie mniej – poczucie pewnego lub znacznego ograniczenia w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H).

W odpowiedzi na pytanie 8 TASQ istotnie mniej pacjentek oceniło, że tracą „dużo” lub „trochę” czasu w związku z podaniem SC-FDC-PH niż w związku z podaniem IV-P+H. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do etapu podawania IV-P+H pacjentki istotnie częściej deklarywały, że uzyskują „dużo” lub „trochę” czasu na inne aktywności.

W odpowiedzi na pytanie 11 TASQ w obu okresach leczenia większość pacjentek wskazywała jako preferowaną drogę SC (dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę SC jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H).

Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

#### 5.9.1.4 Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*)

Wyniki oceny wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), w postaci średnich zmian wskaźnika EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* względem wartości wyjściowej po pierwszej i drugiej fazie leczenia w etapie *cross-over* oraz do cyklu 15 lub zakończenia leczenia, pokazano w publikacji z badania wyłącznie w postaci graficznej (O’Shaughnessy 2021, Fig. A1). Jak podają autorzy publikacji, notowane średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami.

### 5.9.2 Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

#### 5.9.2.1 Czas podawania terapii

Ocenę czasu poszczególnych etapów podawania skojarzonej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem w gabinecie zabiegowym, a także czasu wcześniejszego przygotowania leków w aptece szpitalnej przeprowadzono w fazie *cross-over* badania PHranceSCa, po podaniu leków w każdym z 6 cykli leczenia. Mediany czasu trwania wyróżnionych etapów podawania leków w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H, wyliczone na podstawie odpowiedzi personelu medycznego świadczącego opiekę chorym włączonym do badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 60. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Parametr	Cykl	SC-FDC-PH		IV-P+H	
		N	Mediana (zakres) [minuty]	N	Mediana (zakres) [minuty]
<b>HCPQ 1 – gabinet zabiegowy</b>					
Czas zakładania dostępu żylnego†: centralny cewnik żylny (CVC)	I			4	5,0 (4; 6)
	II			4	5,0 (3; 5)
	III	nd.	nd.	5	5,0 (3; 10)
	IV			7	5,0 (2; 10)
	V			5	3,0 (2; 10)
	VI			6	10,0 (1; 91)
Czas zakładania dostępu żylnego†: cewnik centralny wprowadzony obwodowo (PICC)	I			1	5,0 (5; 5)
	II			1	3,0 (3; 3)
	III	nd.	nd.	1	3,0 (3; 3)
	IV			1	42,0 (42; 42)
	V			1	10,0 (10; 10)
	VI			0	na.
Czas zakładania dostępu żylnego†: kaniulacja żył obwodowych (PVC)	I			50	5,0 (1; 40)
	II			48	5,0 (1; 20)
	III	nd.	nd.	48	5,0 (1; 30)
	IV			36	5,0 (1; 20)
	V			38	5,0 (1; 20)
	VI			43	5,0 (1; 60)
Czas podawania leków	I	79	8,0 (2; 17)	79	150,0 (60; 396)
	II	80	8,0 (5; 20)	77	90,0 (8; 260)
	III	80	7,5 (4; 16)	79	70,0 (30; 420)
	IV	80	8,0 (4; 12)	77	60,0 (30; 120)
	V	79	8,0 (3; 14)	77	83,0 (30; 200)
	VI	79	7,0 (3; 11)	80	60,0 (5; 275)
Czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym	I	79	50,0 (8; 240)	79	300,0 (90; 450)
	II	78	40,0 (8; 225)	77	153,0 (30; 342)
	III	79	36,0 (5; 327)	79	150,0 (105; 330)
	IV	78	45,0 (1; 185)	77	150,0 (80; 480)
	V	79	33,0 (8; 135)	77	150,0 (95; 343)
	VI	79	35,0 (10; 150)	80	130,0 (45; 330)

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Parametr	Cykl	SC-FDC-PH		IV-P+H	
		N	Mediana (zakres) [minuty]	N	Mediana (zakres) [minuty]
<b>HCPQ 1 – pokój przygotowywania leków</b>					
Czas przygotowywania leków do podania	I	79	5,0 (1; 50)	80	20,0 (3; 60)
	II	80	5,0 (1; 30)	79	20,0 (3; 60)
	III	80	5,0 (1; 40)	80	17,5 (3; 90)
	IV	80	5,0 (1; 30)	80	15,0 (3; 49)
	V	80	5,0 (1; 35)	79	15,0 (3; 50)
	VI	80	5,0 (1; 40)	80	15,0 (3; 50)

† jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia

Mediany czasu przygotowania leków do podania w pokoju przygotowywania leków były liczbowo krótsze w cyklach SC-FDC-PH (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+H (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PH był całkowity czas przebywania pacjentki (mediany w zakresie 33–50 min. vs 130–300 min.) i czas podawania leków w gabinecie zabiegowym (7–8 min. vs 60–150 min.). Ponadto stosowanie postaci IV-P+H wymagało w przypadku znacznej części pacjentek (44/80–55/80, tj. 55,0–68,8%, w zależności od cyklu) założenia nowego dostępu żylnego, co wiązało się z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

### 5.9.2.2 Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia

Odsetki odpowiedzi w poszczególnych pytaniach kwestionariusza HCPQ, dotyczących postrzeganego wpływu drogi podania terapii anty-HER2 na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego opiekującego się chorymi w gabinecie zabiegowym (badanie PHran-ceSCa) przedstawiono w tabeli poniżej. Najwyższe odsetki odpowiedzi na poszczególne pytania w całej badanej próbie zaznaczono podkreśleniem.

Tabela 61. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

HCPQ 2 – gabinet zabiegowy:										
„Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH.”, n* (%)										
Odpowiedź	Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów.	Droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.	Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.	Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu.	Zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala.	Czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający.	Personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój.	Personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.	Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.	Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki.
<b>Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 159</b>										
Zdecydowana niezgoda	26/159 (16,4%)	5/159 (3,1%)	4/159 (2,5%)	7/159 (4,4%)	20/159 (12,6%)	3/159 (1,9%)	4/159 (2,5%)	5/159 (3,1%)	0/159 (0%)	0/159 (0%)
Niezgoda	24/159 (15,1%)	14/159 (8,8%)	12/159 (7,5%)	13/159 (8,2%)	31/159 (19,5%)	8/159 (5%)	15/159 (9,4%)	22/159 (13,8%)	8/159 (5%)	8/159 (5%)
Neutralność	10/159 (6,3%)	14/159 (8,8%)	24/159 (15,1%)	23/159 (14,5%)	<u>32/159 (20,1%)</u>	25/159 (15,7%)	44/159 (27,7%)	39/159 (24,5%)	5/159 (3,1%)	20/159 (12,6%)
Zgoda	34/159 (21,4%)	45/159 (28,3%)	48/159 (30,2%)	44/159 (27,7%)	24/159 (15,1%)	51/159 (32,1%)	34/159 (21,4%)	32/159 (20,1%)	40/159 (25,2%)	39/159 (24,5%)
Zdecydowana zgoda	<u>36/159 (22,6%)</u>	<u>72/159 (45,3%)</u>	<u>59/159 (37,1%)</u>	<u>56/159 (35,2%)</u>	31/159 (19,5%)	<u>62/159 (39,0%)</u>	<u>50/159 (31,4%)</u>	<u>48/159 (30,2%)</u>	<u>96/159 (60,4%)</u>	<u>80/159 (50,3%)</u>
Nie dotyczy	20/159 (12,6%)	0/159 (0%)	3/159 (1,9%)	6/159 (3,8%)	11/159 (6,9%)	0/159 (0%)	3/159 (1,9%)	4/159 (2,5%)	0/159 (0%)	2/159 (1,3%)
Brak odpowiedzi	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)
<b>Grupa IV-P+H → SC-FDC-PH, N = 79</b>										
Zdecydowana niezgoda	9/79 (11,4%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	1/79 (1,3%)	12/79 (15,2%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)
Niezgoda	10/79 (12,7%)	6/79 (7,6%)	6/79 (7,6%)	7/79 (8,9%)	13/79 (16,5%)	5/79 (6,3%)	6/79 (7,6%)	9/79 (11,4%)	5/79 (6,3%)	7/79 (8,9%)

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

HCPQ 2 – gabinet zabiegowy:										
„Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”, n* (%)										
Odpowiedź	Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów.	Droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.	Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.	Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu.	Zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala.	Czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający.	Personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwoj.	Personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.	Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.	Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki.
Neutralność	7/79 (8,9%)	8/79 (10,1%)	14/79 (17,7%)	14/79 (17,7%)	14/79 (17,7%)	12/79 (15,2%)	25/79 (31,6%)	20/79 (25,3%)	1/79 (1,3%)	8/79 (10,1%)
Zgoda	21/79 (26,6%)	23/79 (29,1%)	23/79 (29,1%)	23/79 (29,1%)	15/79 (19%)	25/79 (31,6%)	16/79 (20,3%)	19/79 (24,1%)	22/79 (27,8%)	18/79 (22,8%)
Zdecydowana zgoda	18/79 (22,8%)	39/79 (49,4%)	29/79 (36,7%)	29/79 (36,7%)	16/79 (20,3%)	34/79 (43%)	28/79 (35,4%)	26/79 (32,9%)	48/79 (60,8%)	42/79 (53,2%)
Nie dotyczy	11/79 (13,9%)	0/79 (0%)	3/79 (3,8%)	2/79 (2,5%)	6/79 (7,6%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)
Brak odpowiedzi	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)	3/79 (3,8%)
Grupa SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80										
Zdecydowana niezgoda	17/80 (21,3%)	5/80 (6,3%)	3/80 (3,8%)	6/80 (7,5%)	8/80 (10%)	3/80 (3,8%)	4/80 (5%)	4/80 (5%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)
Niezgoda	14/80 (17,5%)	8/80 (10%)	6/80 (7,5%)	6/80 (7,5%)	18/80 (22,5%)	3/80 (3,8%)	9/80 (11,3%)	13/80 (16,3%)	3/80 (3,8%)	1/80 (1,3%)
Neutralność	3/80 (3,8%)	6/80 (7,5%)	10/80 (12,5%)	9/80 (11,3%)	18/80 (22,5%)	13/80 (16,3%)	19/80 (23,8%)	19/80 (23,8%)	4/80 (5%)	12/80 (15%)
Zgoda	13/80 (16,3%)	22/80 (27,5%)	25/80 (31,3%)	21/80 (26,3%)	9/80 (11,3%)	26/80 (32,5%)	18/80 (22,5%)	13/80 (16,3%)	18/80 (22,5%)	21/80 (26,3%)
Zdecydowana zgoda	18/80 (22,5%)	33/80 (41,3%)	30/80 (37,5%)	27/80 (33,8%)	15/80 (18,8%)	28/80 (35,0%)	22/80 (27,5%)	22/80 (27,5%)	48/80 (60,0%)	38/80 (47,5%)
Nie dotyczy	9/80 (11,3%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	4/80 (5%)	5/80 (6,3%)	0/80 (0%)	2/80 (2,5%)	3/80 (3,8%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)
Brak odpowiedzi	6/80 (7,5%)	6/80 (7,5%)	6/80 (7,5%)	7/80 (8,8%)	7/80 (8,8%)	7/80 (8,8%)	6/80 (7,5%)	6/80 (7,5%)	7/80 (8,8%)	7/80 (8,8%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Większość personelu medycznego, podającego terapię anty-HER2 pacjentkom włączonym do badania w gabinecie zabiegowym odpowiedziało zdecydowanie twierdząco/twierdząco („zdecydowanie zgadzam się” + „zgadzam się”) na pytania o możliwość przyjmowania terapii poza pokojem wlewów (22,6% + 21,4%), możliwość bardziej elastycznego planowania leczenia (45,3% + 28,3%), przyjmowania większej liczby chorych poza pokojem wlewów (37,1% + 37,1%), prawdopodobne skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w pokoju wlewów (35,2% + 35,2%), możliwość poświęcenia więcej czasu na kształcenie i rozwój (31,4% + 21,4%) oraz na zadania administracyjne dotyczące chorych (30,2% + 20,1%), możliwość spędzania mniej czasu w ośrodku przez pacjentki (60,4% + 25,2%) – w przypadku zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PH (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH umożliwiłoby przydzielenie personelu do innych jednostek szpitala (większość odpowiedzi neutralnych).

W kolejnej tabeli przedstawiono odsetki odpowiedzi w poszczególnych pytaniach kwestionariusza HCPQ, dotyczących postrzeganego wpływu drogi podania terapii anty-HER2 na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego pracującego w pokoju przygotowywania leków (badanie PHranceSCa). Najwyższe odsetki odpowiedzi na poszczególne pytania w całej badanej próbie zaznaczono podkreśleniem.

Tabela 62. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

HCPQ 2 – pokój przygotowywania leków: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”							
Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania ( <i>ready-to-use</i> ) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania ( <i>ready-to-use</i> ) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcierczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece, n* (%)	Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu, n (%)
<b>Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 160</b>							
Zdecydowana niezgoda	2/160 (1,3%)	9/160 (5,6%)	1/160 (0,6%)	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	1/160 (0,6%)	1/160 (0,6%)
Niezgoda	1/160 (0,6%)	6/160 (3,8%)	1/160 (0,6%)	6/160 (3,8%)	3/160 (1,9%)	7/160 (4,4%)	0/160 (0%)
Neutralność	12/160 (7,5%)	23/160 (14,4%)	21/160 (13,1%)	9/160 (5,6%)	14/160 (8,8%)	19/160 (11,9%)	11/160 (6,9%)
Zgoda	46/160 (28,8%)	29/160 (18,1%)	42/160 (26,3%)	37/160 (23,1%)	35/160 (21,9%)	39/160 (24,4%)	50/160 (31,3%)
Zdecydowana zgoda	<u>81/160 (50,6%)</u>	<u>74/160 (46,3%)</u>	<u>78/160 (48,8%)</u>	<u>90/160 (56,3%)</u>	<u>88/160 (55,0%)</u>	<u>77/160 (48,1%)</u>	<u>78/160 (48,8%)</u>
Nie dotyczy	4/160 (2,5%)	4/160 (2,5%)	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	3/160 (1,9%)	2/160 (1,3%)	5/160 (3,1%)
Brak odpowiedzi	14/160 (8,8%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)	14/160 (8,8%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)
<b>Grupa IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80</b>							
Zdecydowana niezgoda	1/80 (1,3%)	7/80 (8,8%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)
Niezgoda	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)	0/80 (0%)
Neutralność	7/80 (8,8%)	13/80 (16,3%)	12/80 (15%)	4/80 (5,0%)	9/80 (11,3%)	13/80 (16,3%)	7/80 (8,8%)
Zgoda	23/80 (28,8%)	14/80 (17,5%)	23/80 (28,8%)	21/80 (26,3%)	17/80 (21,3%)	16/80 (20%)	24/80 (30,0%)
Zdecydowana zgoda	42/80 (52,5%)	37/80 (46,3%)	40/80 (50,0%)	48/80 (60,0%)	47/80 (58,8%)	43/80 (53,8%)	42/80 (52,5%)
Nie dotyczy	3/80 (3,8%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)
Brak odpowiedzi	3/80 (3,8%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)
<b>Grupa SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80</b>							
Zdecydowana niezgoda	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

**HCPQ 2 – pokój przygotowywania leków:**  
„Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”

Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania ( <i>ready-to-use</i> ) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania ( <i>ready-to-use</i> ) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece, n* (%)	Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu, n (%)
Niezgoda	0/80 (0%)	3/80 (3,8%)	1/80 (1,3%)	5/80 (6,3%)	2/80 (2,5%)	4/80 (5,0%)	0/80 (0%)
Neutralność	5/80 (6,3%)	10/80 (12,5%)	9/80 (11,3%)	5/80 (6,3%)	5/80 (6,3%)	6/80 (7,5%)	4/80 (5,0%)
Zgoda	23/80 (28,8%)	15/80 (18,8%)	19/80 (23,8%)	16/80 (20%)	18/80 (22,5%)	23/80 (28,8%)	26/80 (32,5%)
Zdecydowana zgoda	39/80 (48,8%)	37/80 (46,3%)	38/80 (47,5%)	42/80 (52,5%)	41/80 (51,3%)	34/80 (42,5%)	36/80 (45,0%)
Nie dotyczy	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)
Brak odpowiedzi	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)	5/80 (6,3%)	10/80 (12,5%)	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Profesjonaliści medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w większości zdecydowanie potwierdzili, że w przypadku zastąpienia wszystkich podań SC-FDC-PH podaniami IV-P+H zwiększeniu uległaby dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece (50,6% + 28,8%), czynności związane z podawaniem leków zajmowałyby mniej czasu (46,3% + 26,3%), dzięki postaci gotowej do podania możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu (56,3% + 23,1%) i ograniczenie marnowania leków (55,0% + 21,9%), a dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu wymagałoby mniej miejsca w aptece (48,1% + 24,4%); ponadto ograniczone zostałyby procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu (48,8% + 31,3%). Respondenci w większości (48,8% + 31,3%) zdecydowanie zgodzili się również ze stwierdzeniem że postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

### 5.9.2.3 Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności leczenia porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 z perspektywy personelu medycznego opiekującego się

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania



pacjentkami w gabinecie zabiegowym. Najwyższe odsetki odpowiedzi na poszczególne pytania w całej badanej próbie zaznaczono podkreśleniem.

Tabela 63. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

Odpowiedź	HCPQ 3–7 – gabinet zabiegowy: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:”, n* (%)				
	najwygodniejsza dla pacjentki	najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku	zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania	w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów	preferowana przez pacjentki
<b>Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 159</b>					
SC-FDC-PH	<u>138/159 (86,8%)</u>	<u>126/159 (79,2%)</u>	<u>152/159 (95,6%)</u>	<u>137/159 (86,2%)</u>	<u>123/159 (77,4%)</u>
IV-P+H	6/159 (3,8%)	4/159 (2,5%)	0/159 (0%)	1/159 (0,6%)	10/159 (6,3%)
Nie ma różnicy	6/159 (3,8%)	20/159 (12,6%)	4/159 (2,5%)	18/159 (11,3%)	4/159 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	6/159 (3,8%)	6/159 (3,8%)	0/159 (0%)	0/159 (0%)	19/159 (11,9%)
Brak odpowiedzi	3/159 (1,9%)	3/159 (1,9%)	3/159 (1,9%)	3/159 (1,9%)	3/159 (1,9%)
<b>Grupa IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 79</b>					
SC-FDC-PH	70/79 (88,6%)	63/79 (79,7%)	75/79 (94,9%)	66/79 (83,5%)	61/79 (77,2%)
IV-P+H	5/79 (6,3%)	3/79 (3,8%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	6/79 (7,6%)
Nie ma różnicy	2/79 (2,5%)	10/79 (12,7%)	2/79 (2,5%)	11/79 (13,9%)	2/79 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	8/79 (10,1%)
Brak odpowiedzi	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)
<b>Grupa SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80</b>					
SC-FDC-PH	68/80 (85%)	63/80 (78,8%)	77/80 (96,3%)	71/80 (88,8%)	62/80 (77,5%)
IV-P+H	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	4/80 (5%)
Nie ma różnicy	4/80 (5%)	10/80 (12,5%)	2/80 (2,5%)	7/80 (8,8%)	2/80 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	6/80 (7,5%)	5/80 (6,3%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	11/80 (13,8%)
Brak odpowiedzi	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

W ocenie zdecydowanej większości personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym postacią terapii pertuzumab + trastuzumab najwygodniejszą dla pacjentki (86,8%), najlepszą z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w ośrodku (79,2%), zajmującą najmniej czasu od rozpoczęcia do zakończenia podania (95,6%), wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (86,2%) oraz preferowaną przez pacjentki (77,4%) była terapia SC-FDC-PH.

W kolejnej tabeli zestawiono odsetki odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności stosowania terapii anty-HER2 uzyskane wśród personelu pokoju przygotowywania leków.

Tabela 64. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHrance-SCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

HCPQ 3 i 4 – pokój przygotowywania leków: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:”, n (%)		
Odpowiedź	zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku)	wymagała najmniejszego zużycia zasobów w związku z przygotowaniem i podaniem leku, np. krótszy czas pracy pielęgniarki, niższe koszty placówki, wyposażenia, itp.
<b>Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 160</b>		
SC-FDC-PH	<u>140/160 (87,5%)</u>	<u>139*/160 (86,9%)</u>
IV-P+H	1/160 (0,6%)	0*/160 (0%)
Nie ma różnicy	2/160 (1,3%)	4*/160 (2,5%)
Brak odpowiedzi	17/160 (10,6%)	17*/160 (10,6%)
<b>Grupa IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80</b>		
SC-FDC-PH	74/80 (92,5%)	75*/80 (93,8%)
IV-P+H	0/80 (0%)	0*/80 (0%)
Nie ma różnicy	1/80 (1,3%)	0*/80 (0%)
Brak odpowiedzi	5/80 (6,3%)	5*/80 (6,3%)
<b>Grupa SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80</b>		
SC-FDC-PH	66/80 (82,5%)	64*/80 (80,0%)
IV-P+H	1/80 (1,3%)	0*/80 (0%)
Nie ma różnicy	1/80 (1,3%)	4*/80 (5,0%)
Brak odpowiedzi	12/80 (15,0%)	12*/80 (15,0%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PH jako zajmującą najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (ocena z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku; 87,5%) oraz wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (takich jak czas pracy pielęgniarki czy koszty placówki) w związku z przygotowaniem i podaniem leku (86,9%).

#### 5.9.2.4 Rekomendowana droga podania

W badaniu PHranceSCa zebrano także deklaracje personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w odniesieniu do drogi podania terapii pertuzumabem z trastuzumabem, którą polecaliby swoim pacjentkom. Wyniki tej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n*/N (%)	SC-FDC-PH→IV-P+H, n*/N (%)	Wszystkie pacjentki, n*/N (%)
<b>HCPQ 8: „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?”</b>			
<u>Zawsze</u>	<u>55/79 (69,6%)</u>	<u>52/80 (65,0%)</u>	<u>107/159 (67,3%)</u>
Czasami	21/79 (26,6%)	27/80 (33,8%)	48/159 (30,2%)
Nigdy	1/79 (1,3%)	0/80 (0%)	1/159 (0,6%)
Brak odpowiedzi	2/79 (2,5%)	1/80 (1,3%)	3/159 (1,9%)

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

W odpowiedzi na pytanie „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?” większość profesjonalistów medycznych wskazało odpowiedź „zawsze”.

## 6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADRs) ( $\geq 30\%$ ) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, astenia i bóle stawów. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) ( $\geq 1\%$ ) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem były: gorączka neutropeniczna, niewydolność serca, gorączka, neutropenia, posocznica w przebiegu neutropenii, zmniejszenie liczby granulocytów i zapalenie płuc. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo był na ogół spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, z występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia jako dodatkowego działania niepożądanego (ADR) (14,9% w por. z 0,4%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oceniano u 3344 pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w badaniach rejestracyjnych CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA i APHINITY. Bezpieczeństwo było na ogół spójne w tych badaniach, chociaż częstość występowania i najczęstsze działania niepożądane (ADRs) różniły się w zależności od tego, czy pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawano równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi, czy bez.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Phesgo oceniano u 248 pacjentów z HER2- dodatnim wczesnym rakiem piersi w badaniu rejestracyjnym FEDERICA.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane (ADRs) zgłaszane w związku ze stosowaniem dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią we wspomnianych niżej rejestracyjnych badaniach klinicznych (n= 3344) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponadto, w tabeli znajdują się działania niepożądane właściwe dla drogi podania produktu leczniczego Phesgo zgłaszane w badaniu FEDERICA.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- CLEOPATRA, w którym pertuzumab był podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem pacjentom z przerzutowym rakiem piersi (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) i TRYPHAENA (n= 218), w których neoadjuwantową terapię pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym zapalnym lub wczesnym rakiem piersi
- APHINITY, w którym terapię adjuwantową pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą taksany opartą na antracyklinach lub bez antracyklin u pacjentów z wczesnym rakiem piersi (n= 2364).
- FEDERICA, w którym produkt leczniczy Phesgo (n= 248) lub dożylny pertuzumab i trastuzumab (n= 252) był podawany w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi.

Ponieważ pertuzumab jest stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest potwierdzić związek przyczynowy działania niepożądanego z konkretnym produktem leczniczym. Poniższe działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania:

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

W obrębie każdej z grup o określonej częstości występowania i klasie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione począwszy od najcięższych.

Tabela 66. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych<sup>^</sup> oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu<sup>†</sup>.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Zanokcica Zakażenie górnych dróg oddechowych	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna* Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość	-	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja na wlew <sup>°</sup> , *	Nadwrażliwość <sup>°</sup> ,* Nadwrażliwość na lek <sup>°</sup> ,*	Reakcja anafilaktyczna <sup>°</sup> , *	Zespół uwalniania cytokin <sup>°°</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	-	-	Zespół rozpadu guza <sup>†</sup>
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Ból głowy Zaburzenia smaku Obwodowa neuropatia czuciowa Zawroty głowy Parestezje	-	-	-
Zaburzenia oka	Nasilone łzawienie	-	-	-
Zaburzenia serca	-	Dysfunkcja lewej komory**	Zastoinowa niewydolność serca**	-
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Krwawienie z nosa Duszność	-	Śródmiąższowa choroba płuc Wysięk opłucnowy	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej Nudności Zaparcie Niestrawność Ból brzucha	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Wysypka Zaburzenia paznokci Świąd Suchość skóry	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Ból stawów Ból kończyny	-	-	-

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej			
	Obrzęki obwodowe	Dreszcze		
	Gorączka	Ból	-	-
	Uczucie zmęczenia	Obrzęk		
	Astenia			
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>†††</sup>			

<sup>^</sup> tabela przedstawia dane zbiorcze z całego okresu leczenia w badaniu CLEOPATRA (data zakończenia zbierania danych 11 lutego 2014 r.; mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 24); oraz z okresu leczenia neoadjuwantowego w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 4, we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 3 – 6 w poszczególnych grupach terapeutycznych); a także z okresu leczenia w badaniu APHINITY (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 18). Ponadto, Tabela 2 przedstawia działania niepożądane specyficzne dla drogi podania produktu leczniczego Phesgo, zgłaszane w badaniu FEDERICA (mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Phesgo wyniosła 7).

\* W tym zgłaszano działania niepożądane zakończone zgonem.

\*\* Dla całego okresu leczenia w 4 badaniach (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY). Częstość występowania dysfunkcji lewej komory i zastoinowej niewydolności serca odzwierciedlają preferowane terminy MedDRA zgłaszane w poszczególnych badaniach.

<sup>o</sup> Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna w oparciu o termin zbiorczy.

<sup>oo</sup> Reakcja na wlew obejmuje szereg różnych terminów w obrębie okienka czasowego, definiowanych jako dowolne zdarzenia układowe zgłaszane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin występujące podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji.

<sup>ooo</sup> Obserwowane tylko po podaniu produktu leczniczego Phesgo

<sup>†</sup> Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Dysfunkcja lewej komory

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV według NYHA) ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych oraz do wartości <50% wyniosła 1,2% wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w porównaniu z 0,8% wśród pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Spośród pacjentów, u których wystąpiła objawowa niewydolność serca żaden pacjent leczony produktem leczniczym Phesgo nie odzyskał czynności serca sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych, a u jednego pacjenta zakończono leczenie produktem Phesgo z powodu zdarzenia objawowej niewydolności serca. Bezobjawowe lub łagodnie objawowe (klasy II według NYHA) zmniejszenie wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od stanu wyjściowego i do wartości <50% (potwierdzone wtórną LVEF) zgłaszano u 0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 4% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem, przy czym u jednego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo nastąpił powrót do stanu sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych, a u dwóch pacjentów zakończono leczenie produktem leczniczym Phesgo.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

### ***Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią***

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA częstość występowania dysfunkcji lewej komory (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD) podczas badanego leczenia była większa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej pertuzumabem (odpowiednio 8,6% i 6,6%). Częstość występowania objawowej LVD była także mniejsza w grupie leczonej pertuzumabem (1,8% w grupie otrzymującej placebo w por. z 1,5% w grupie leczonej pertuzumabem).

W badaniu NEOSPHERE z leczeniem neoadjuwantowym, w którym pacjenci otrzymali cztery cykle pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej częstość występowania LVD (w całym okresie leczenia) była większa w grupie leczonej pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem (7,5%) w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem i docetakselem (1,9%). Odnotowano jeden przypadek objawowej LVD w grupie leczonej pertuzumabem i trastuzumabem.

W badaniu TRYPHAENA z leczeniem neoadjuwantowym częstość występowania LVD (w całym okresie leczenia) wyniosła 8,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; 9,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem po leczeniu FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna i trastuzumab). Częstość występowania objawowej LVD (zastoinowa niewydolność serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem po leczeniu FEC (z tej liczby wykluczono jednego pacjenta, u którego wystąpiła objawowa LVD w okresie leczenia FEC poprzedzającym otrzymanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem), a także 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH. U żadnego z pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wystąpiła objawowa LVD.

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowej LVD klasy III/IV według NYHA (zastoinowa niewydolność serca według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej schematem o podwyższonej gęstości dawki (ang. *dose dense*) doksorubicyny i cyklofosfamidu (AC), po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem, natomiast w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem objawowa LVD nie wystąpiła u żadnego pacjenta (0%). Częstość występowania bezobjawowej LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 7% w grupie leczonej



schematem „dose dense” AC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie leczone FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W badaniu APHINITY częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV według NYHA) ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od wartości początkowych i do wartości <50% wyniosła <1% (0,6% wśród pacjentów leczonych pertuzumabem w por. z 0,3% pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów z objawową niewydolnością serca u 46,7% pacjentów leczonych pertuzumabem i 57,1% pacjentów otrzymujących placebo czynność serca powróciła do stanu sprzed leczenia (co definiowano jako 2 kolejne pomiary LVEF przekraczające 50%) w dniu zakończenia zbierania danych. Większość zdarzeń zgłaszano u pacjentów leczonych antracykliną. Bezobjawowe lub łagodnie objawowe (klasy II według NYHA) zmniejszenie wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od stanu wyjściowego i do wartości <50% zgłoszono u 2,7% pacjentów leczonych pertuzumabem oraz u 2,8% pacjentów otrzymujących placebo, przy czym u 79,7% pacjentów leczonych pertuzumabem i 80,6% pacjentów otrzymujących placebo nastąpił powrót do stanu sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych.

### Reakcje związane z wstrzyknięciem/infuzją

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA reakcję związaną z wstrzyknięciem/infuzją definiowano jako każdą reakcją układową zgłaszaną w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem.

Reakcje związane z wstrzyknięciem były zgłaszane u 0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a reakcje związane z infuzją były zgłaszane u 10,7% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem. Większość układowych reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu stanowiły dreszcze, gorączka lub wymioty.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia definiowano jako każdą reakcją miejscową występującą w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo i były one zgłaszane u 14,9% pacjentów leczonych pro-

duktem leczniczym Phesgo, a wszystkie były zdarzeniami o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Większość miejscowych reakcji związanych z wstrzyknięciem obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo to ból w miejscu wstrzyknięcia lub rumień w miejscu wstrzyknięcia.

### ***Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią***

Reakcją związaną z podaniem leku określano w badaniach rejestracyjnych każde zdarzenie zgłaszane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin występujące podczas infuzji lub w dniu infuzji. W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA początkową dawkę pertuzumabu podawano dzień przed podaniem trastuzumabu i docetakselu, co miało umożliwić zbadanie reakcji związanych z pertuzumabem. Pierwszego dnia, gdy podawano tylko pertuzumab, całkowita częstość występowania reakcji związanych z infuzją wyniosła 9,8% w grupie otrzymującej placebo i 13,2% w grupie leczonej pertuzumabem, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją ( $\geq 1,0\%$ ) w grupie leczonej pertuzumabem były: gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, ból głowy, astenia, nadwrażliwość i wymioty.

Podczas drugiego cyklu, gdy wszystkie produkty lecznicze były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją ( $\geq 1,0\%$ ) w grupie leczonej pertuzumabem były: uczucie zmęczenia, nadwrażliwość na lek, zaburzenia smaku, nadwrażliwość, ból mięśni i wymioty.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym pertuzumab podawano w tym samym dniu, co inne leczenie badane. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18,6% - 25,0% pacjentów pierwszego dnia po podaniu pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). Rodzaj i nasilenie zdarzeń były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

## **Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja**

### ***Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią***

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych w związku z terapią ukierunkowaną na HER2 wyniosła 1,6 % u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w por. z 1,2% u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem, przy czym żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE (wersja 4.0) (patrz punkt 4.4). U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie nadwrażliwości/anafilaksji podczas lub

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego Phesgo; w pierwszym cyklu, co doprowadziło do zakończenia leczenia.

### ***Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią***

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA dotyczącym przerzutowego raka piersi całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych przez badacza w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie otrzymującej placebo i 11,3% w grupie leczonej pertuzumabem, z czego odpowiednio 2,5% i 2,0% stanowiły zdarzenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE. Łącznie 2 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem doświadczyło zdarzeń opisanych przez badacza jako anafilaksja.

Ogółem, większość reakcji nadwrażliwości miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała w wyniku leczenia. Na podstawie modyfikacji wprowadzonych do schematu leczenia większość reakcji oceniono jako wtórne do infuzji docetakselu.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym zdarzenia nadwrażliwości/anafilaksji były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem i docetakselem. Zarówno w badaniu TRYPHAENA, jak i w badaniu APHINITY całkowita częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była największa w grupie leczonej pertuzumabem i TCH (odpowiednio 13,2% i 7,6%), przy czym odpowiednio 2,6% i 1,3% zdarzeń było zdarzeniami stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE.

## **Gorączka neutropeniczna**

### ***Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią***

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 6,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 5,6% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

Podobnie jak w badaniach rejestracyjnych z dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem większą częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem (13,0%), podobnie, częstość występowania gorączki neutropenicznej wśród pacjentów rasy żółtej leczonych produktem leczniczym Phesgo była także większa (13,7%).

**Phesgo®**  
**(pertuzumab/trastuzumab FDC)**

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

***Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią***

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA u większości pacjentów z obu grup leczenia wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie leukopenii (63,0% pacjentów w grupie leczonej pertuzumabem i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z czego większość stanowiły zdarzenia neutropenii (patrz punkt 4.4). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych pertuzumabem oraz u 7,6% pacjentów otrzymujących placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna był największy w pierwszym cyklu leczenia, a następnie równomiernie się zmniejszał. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej w obu grupach terapeutycznych w porównaniu z pacjentami innych ras i z innych regionów geograficznych. Wśród pacjentów rasy żółtej częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa w grupie leczonej pertuzumabem (25,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (11,3%).

W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,4% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w ramach terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 7,5% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,1% pacjentów leczonych pertuzumabem + TCH w terapii neoadjuwantowej oraz u 9,3% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa u pacjentów, którzy otrzymali sześć cykli pertuzumabu w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali trzy cykle pertuzumabu, niezależnie od podawanej chemioterapii. Podobnie, jak w badaniu CLEOPATRA większą częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej w porównaniu z innymi pacjentami w obu badaniach z terapią neoadjuwantową. W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,3% pacjentów rasy żółtej leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 4,0% pacjentów rasy żółtej leczonych trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej.

W badaniu APHINITY gorączka neutropeniczna wystąpiła u 12,1% pacjentów leczonych pertuzumabem i u 11,1% pacjentów otrzymujących placebo. Podobnie, jak w badaniach CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE większą częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej leczonych pertuzumabem w porównaniu z pacjentami innych ras w badaniu APHINITY (15,9% pacjentów leczonych pertuzumabem i 9,9% pacjentów otrzymujących placebo).

## Biegunka

### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA biegunka występowała u 61,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 59,1% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Biegunkę stopnia  $\geq 3$ . zgłoszono u 7,3% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Phesgo w por. z 5,2% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość zgłoszonych zdarzeń miał nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkie stopnie nasilenia) zgłaszano w okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie i podczas chemioterapii taksanem (57,7% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Phesgo w por. z 53,6% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem).

### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów leczonych pertuzumabem i 48,7% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowała w kilku pierwszych cyklach leczenia. Częstość występowania biegunki w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE wyniosła 9,3% w grupie leczonej pertuzumabem w porównaniu z 5,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu trwania najdłuższego epizodu wyniosła 18 dni u pacjentów leczonych pertuzumabem i 8 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia biegunki dobrze reagowały na postępowanie proaktywne polegające na podaniu leków przeciwbiegunkowych.

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

W badaniu APHINITY większą częstość występowania biegunki zgłaszano w grupie leczonej pertuzumabem (71,2%) niż w grupie placebo (45,2%). Biegunkę stopnia  $\geq 3$ . zgłoszono u 9,8% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 3,7% z grupy otrzymującej placebo. Większość zgłoszonych zdarzeń

miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkich stopni nasilenia) zgłoszono w okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie w skojarzeniu z chemioterapią taksanami (61,4% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 33,8% pacjentów z grupy placebo). Częstość występowania biegunki była dużo mniejsza po zakończeniu chemioterapii – biegunka występowała u 18,1% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 9,2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w okresie po chemioterapii i terapii ukierunkowanej molekularnie.

## Wysypka

### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA wysypka wystąpiła u 18,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 21,8% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi wysypka wystąpiła u 51,7% pacjentów leczonych pertuzumabem w porównaniu z 38,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2., występowała w pierwszych dwóch cyklach i reagowała na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leczenie trądziku.

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 29,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wstąpiła u 36,8% pacjentów leczonych pertuzumabem + TCH w terapii neoadjuwantowej i u 20,0% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC. Częstość występowania wysypki była większa wśród pacjentów, którzy otrzymali sześć cykli pertuzumabu w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali trzy cykle pertuzumabu, niezależnie od podanej chemioterapii.

W badaniu APHINITY wysypka jako działanie niepożądane wystąpiła u 25,8% pacjentów w grupie leczonej pertuzumabem w por. z 20,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCICT-CAE w.4 była wyważona w dwóch grupach terapeutycznych (14,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 13,9% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem).

### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 była wyważona w dwóch grupach terapeutycznych (86,3% pacjentów leczonych pertuzumabem i 86,6% pacjentów otrzymujących placebo, w tym odpowiednio 60,7% i 64,8% stanowiła neutropenia stopnia 4.).

W badaniu NEOSPHERE częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 wyniosła 74,5% u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 84,5% u pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem, w tym odpowiednio 50,9% i 60,2% stanowiła neutropenia stopnia 4. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 wyniosła 85,3% u pacjentów leczonych pertuzumabem+ TCH w terapii neoadjuwantowej oraz 77,0% u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC, w tym odpowiednio 66,7% i 59,5% stanowiła neutropenia stopnia 4.

W badaniu APHINITY częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.4 wyniosła 40,6% wśród pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z 39,1% wśród pacjentów leczonych placebo, trastuzumabem i chemioterapią, w tym odpowiednio 28,3% i 26,5% stanowiła neutropenia stopnia 4.

## Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej na pertuzumab i trastuzumab u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

W badaniu FEDERICA częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi i przeciwciał przeciwko trastuzumabowi powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 3% (7/237) i 0,4% (1/237) u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi i przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 4,8% (11/231), 0,9% (2/232) i 0,9% (2/225) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko pertuzumabowi przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi wykryto u jednego pacjenta leczonego dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem oraz u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Phesgo. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi przeciwciała neutralizujące przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Phesgo.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi i przeciwko trastuzumabowi wykrywanych w dowolnym punkcie czasowym (w tym w punkcie początkowym badania) wyniosła odpowiednio 7,1% (18/252) i 1,2% (3/252) u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi i przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie wykrywanych w dowolnym punkcie czasowym (w tym w początkowym punkcie badania) wyniosła odpowiednio 8,5% (21/248), 2,4% (6/248) i 6,7% (16/240) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Spośród pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko pertuzumabowi przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi wykryto u dwóch pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem oraz u dwóch pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi przeciwciała neutralizujące przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Phesgo.

Kliniczne znaczenie rozwoju przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi lub przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie po leczeniu produktem leczniczym Phesgo jest nieznane.



### Zmiana leczenia z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo (lub odwrotnie)

W badaniu MO40628 oceniano bezpieczeństwo zmiany z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo podawany podskórnie (grupa A) i na odwrót (grupa B), a głównym celem badania była ocena preferencji pacjentów wobec produktu Phesgo.

Wśród pacjentów z grupy A częstość występowania zdarzeń niepożądanych w cyklach 1.-3. (leczenie dożylnie) wynosiła 77,5% (62/80 pacjentów) w porównaniu z 72,5% (58/80 pacjentów) w cyklach 4.-6. (leczenie w postaci podskórnej). Wśród pacjentów z grupy B częstość występowania zdarzeń niepożądanych w cyklach 1.-3. (leczenie w postaci podskórnej) wyniosła 77,5% (62/80 pacjentów) w porównaniu z 63,8% (51/80 pacjentów) w cyklach 4.-6. (leczenie dożylnie), głównie z powodu większej częstości występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (wszystkie o nasileniu 1. lub 2. stopnia) podczas podawania produktu leczniczego Phesgo. Odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odnotowane przed zmianą leczenia (cykle 1.-3.) były małe (<6%) i podobne do odsetków ich występowania po zmianie leczenia (cykle 4.-6.).

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 4. lub w 5. stopnia.

### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu FEDERICA nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq 65$  a pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

Jednak w rejestracyjnych badaniach klinicznych z pertuzumabem, w których dożylny pertuzumab był podawany w skojarzeniu z trastuzumabem obserwowano zmniejszone łaknienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, astenię, zaburzenia smaku, neuropatię obwodową, hipomagnezemię i biegunkę, które występowały z częstością  $\geq 5\%$  większą u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat ( $n=418$ ) w porównaniu z pacjentami w wieku  $< 65$  lat ( $n=2926$ ).

Dane z badań klinicznych dotyczące pacjentów w wieku  $> 75$  lat leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem są ograniczone. Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wykazują brak różnic w bezpieczeństwie stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów wieku  $\geq 65$  i  $< 65$  lat.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Phesgo, 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, 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*) – w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazie *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*, oraz bazie *Adverse Event Reporting System* (FAERS) prowadzonej przez FDA. Z uwagi na długotrwałe stosowanie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w odrębnie podawanych preparatach i ich refundację w Polsce we wnioskowanych wskazaniach wyszukiwanie było ukierunkowane na produkt złożony, zawierający pertuzumab i trastuzumab w połączeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (postać FDC, do wstrzyknięć podskórnych).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację (na podstawie charakterystyki produktu leczniczego), że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Phesgo (mogącymi dotyczyć więcej niż 3 na 10 pacjentów) są: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, osłabienie oraz bóle stawów. Ponadto podano, że najczęściej obserwowanymi ciężkimi skutkami ubocznymi, występującymi u 1 na 10 osób były: neutropenia (z gorączką lub bez), niewydolność serca, gorączka, zakażenia krwi lub płuc (posocznica, zapalenie płuc) oraz obniżona liczba neutrofilii (EMA 2021a). Nie odnaleziono informacji o dodatkowych lub nowych sygnałach bezpieczeństwa, zgłaszanych w ramach posiedzeń komisji PRAC (EMA 2021b).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa preparatu Phesgo (FDA 2021a).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2021 r.) odnotowano łącznie 31 zgłoszeń (ang. *cases*; jedno zgłoszenie może raportować  $\geq 1$  zdarzenie) dotyczących produktu leczniczego Phesgo, w tym 4 dotyczące zdarzeń ciężkich; nie zgłoszono zgonów. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ( $n = 21$ ); urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ( $n = 9$ ) oraz zaburzeń układu nerwowego ( $n = 9$ ; *FDA 2021b*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 23 zgłoszenia (ang. *cases*) zdarzeń niepożądanych dla produktu Phesgo (data odcięcia danych: 19 października 2021 r.). Wśród zgłoszonych reakcji najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 9$ ); zaburzenia mięśni i tkanki łącznej ( $n = 6$ ) oraz zaburzenia układu nerwowego ( $n = 6$ ). Osiem zgłoszeń dotyczyło zdarzeń ciężkich; nie zgłoszono zgonów (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 31 chorych stosujących produkt Phesgo®; łącznie zgłoszono 54 reakcje niepożądane. Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 21$ ), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 9$ ) oraz zaburzenia układu nerwowego ( $n = 5$ ; *WHO-UMC 2021*).

Data przeprowadzenia oceny: 26.10.2021 r.

## 8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat Phesgo – skojarzenie pertuzumabu i trastuzumabu podawane podskórnym pacjentom cierpiącym na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) w dniu 26 października 2021 r. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zastosowano kwerendę „((pertuzumab AND trastuzumab) OR Phesgo) AND (hyaluronidase OR fixed-dose) | breast cancer” w wyniku czego uzyskano 15 trafień. W bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) w pole wyszukiwania wpisano analogiczną kwerendę „(((pertuzumab AND trastuzumab) OR Phesgo) AND (hyaluronidase OR fixed-dose)) AND breast cancer”, uzyskując 4 trafienia.

Poszukiwano badań w toku lub ukończonych; 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*) oraz próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Uwzględniono wyłącznie pierwotne badania spełniające kryteria populacji i interwencji przyjęte w niniejszej analizie klinicznej. Pominięto badania posiadające wyniki, już włączone do przeglądu systematycznego badań klinicznych lub wykluczonych na podstawie analizy pełnych tekstów.

Ostatecznie uwzględniono 5 badań w toku spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Badania w toku oceniające Phesgo.

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
2020-004241-36, ML42502	Time and motion study of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer	<p><b>Metodyka:</b> badanie IV fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie grup równoległych</p> <p><b>Cel:</b> ocena oszczędności czasu personelu medycznego i pacjentek oraz czasu hospitalizacji i zmniejszenia zużycia zasobów, a także ocena bezpieczeństwa adiuwantowego leczenia SC-FDC-PH w porównaniu z IV-P+H lub leczeniem skojarzonym pertuzumabem IV</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 23 marca 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> bd.</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 33</p> <p><b>Sponsorzy i Współpracownicy:</b> Roche Farma S.A</p> <p><b>Badanie w toku</b></p>

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03144947, GOIRC-01-2016 (ImmunHER)	Phase II, Open Label, Randomized, Biomarker Study of Immune-mediated Mechanism of Action of Neoadjuvant Subcutaneous (SC) Trastuzumab in Patients With Operable or Locally Advanced/Inflammatory HER2-positive Breast Cancer (ImmunHER)	<p>z trastuzumabem SC u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, które uzyskały pCR na leczenie neoadiuwantowe, obejmujące chemioterapię, trastuzumab i pertuzumab</p> <p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez zaślepienia, z randomizacją, bez celu porównawczego (<i>non-comparative</i>)</p> <p><b>Cel:</b> ocena wybranych biomarkerów i ich związku z wynikami klinicznymi w trakcie leczenia neoadiuwantowego trastuzumabem SC w dwóch równoległych grupach chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (operacyjnego lub miejscowo-zaawansowanego/zapalnego), otrzymujących IV-P+H lub SC-FDC-PH</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 29 listopada 2016</p> <p><b>Zakończenie:</b> listopad 2021 (Data zakończenia zbierania danych dla głównych punktów końcowych: 15 marca 2021)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 65</p> <p><b>Sponsorzy i Współpracownicy:</b> Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica University Hospital of Parma: Department of Biomedical, Biotechnological and Translational Sciences, Pathological Anatomy and Histology Unit University Hospital of Parma: Laboratory of Viral Immunopathology, Unit of Infectious Diseases and Hepatology University Hospital of Parma: Statistica medica ed epidemiologia clinica-UO Ricerca e Innovazione Clirest s.r.l. Mipharm SpA Arithmos srl Temas srl</p>
NCT04024462, YO41137	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Chinese Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badania z randomizacją III fazy, bez zaślepienia, w układzie równoległym</p> <p><b>Cel:</b> ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci FDC, w porównaniu z terapią skojarzoną tymi preparatami podawanymi dożylnie, u chorych z HER2-dodatnim, wczesnym rakiem piersi, w populacji chińskiej</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 5 lutego 2020</p> <p><b>Zakończenie:</b> 27 grudnia 2025 (Data zakończenia zbierania danych dla głównych punktów końcowych: 1 lutego 2022)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 200</p> <p><b>Sponsorzy i Współpracownicy:</b> Hoffmann La Roche</p> <p><b>Badanie w toku, rekrutacja została zakończona</b></p>
NCT04395508, AL42478	An Expanded Access, Single-Arm, Multicenter Study to Provide at Home Subcutaneous Administration of Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Patients With	<p><b>Metodyka:</b> jednoramienne, wieloośrodkowe badanie typu <i>expanded-access</i></p> <p><b>Cel:</b> zapewnienie ciągłości opieki w trakcie pandemii COVID-19 poprzez zapewnienie podania pertu-</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> bd.</p> <p><b>Zakończenie:</b> sponsor może zdecydować o ukończeniu badania, w przypadku gdy pandemia COVID-19 przestanie stanowić zagrożenie dla pacjentów</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> ok. 200</p>

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	HER2-Positive Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic	zumabu z trastuzumabem w postaci FDC w warunkach domowych chorym na HER2-dodatniego raka piersi, które ukończyły leczenie chemioterapią z pertuzumabem i trastuzumabem IV i aktualnie otrzymują lub mają otrzymywać leczenie podtrzymujące IV-P+H, SC-FDC-PH lub trastuzumab SC w ośrodku	<b>Sponsorzy i Współpracownicy:</b> Genentech, Inc. <b>Badanie dostępne</b>
NCT04675827, 2020-002918-41, IJB-EBC-Decrescendo-2020 (DECRESCENDO)	De-Escalation of Adjuvant Chemotherapy in HER2-positive, Estrogen Receptor-negative, Node-negative Early Breast Cancer Patients Who Achieved Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Dual HER2 Blockade	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jedno-ramiennie, dwuetapowe badanie kliniczne II fazy <b>Cel:</b> ocena terapii neoadiuwantowej, obejmującej 12 cotygodniowych podań paklitakselu IV 80 mg/m <sup>2</sup> (lub IV docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> q3w przez 4 cykle) w połączeniu z terapią pertuzumabem/trastuzumabem podawanymi SC w postaci FDC (1200/600 mg, a następnie 600/600) mg; po leczeniu chirurgicznym pacjentki otrzymają leczenie adiuwantowe, dobrane odpowiednio do wyników oceny odpowiedzi patologicznej (pCR – kolejne 14 cykli SC-FDC-PH; inwazyjna choroba resztkowa – trastuzumab emtanzyna)	<b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2021 <b>Zakończenie:</b> marzec 2029 (Data zakończenia zbierania danych dla głównych punktów końcowych: czerwiec 2027) <b>Liczba uczestników:</b> 1065 <b>Sponsorzy i Współpracownicy:</b> Hoffmann La-Roche Jules Bordet Institute Breast International Group International Drug Development Institute Institute Curie <b>Badanie w toku, rekrutacja jeszcze się nie rozpoczęła</b>

## 9 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, ekspozycji na podawane leki (farmakokinetyki) oraz dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania, pomiędzy terapią anty-HER2 nowym produktem złożonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC-FDC-PH) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+H): FeDeriCa (*Tan 2021, Wang 2021, Im 2021*) i PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*). W badaniach FeDeriCa i PHranceSCa uczestniczyły pacjentki z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi: przed rozpoczęciem leczenia systemowego (badanie FeDeriCa) lub po ukończeniu neoadiuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adiuwantowego (PHranceSCa).

Oba włączone badania były próbami wielośrodkowymi i międzynarodowymi, przeprowadzonymi bez zaślepienia (*open-label*), różniły się natomiast pod względem planu eksperymentalnego i etapu leczenia systemowego, w którym porównano terapię SC-FDC-PH i IV-P+H.

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anty-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jak adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). Aktualnie dostępne wyniki tego badania obejmują: (1) wyniki analizy głównej badania, dotyczące wyłącznie etapu leczenia neoadiuwantowego i operacyjnego – analiza przeprowadzona po ukończeniu leczenia chirurgicznego przez wszystkie pacjentki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r.; opisane w publikacji pełnotekstowej *Tan 2021*); (2) wyniki pogłębionej analizy farmakokinetycznej, w tym eksploracyjnej analizy zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia ekspozycji

na lek (ang. *exposure-response analysis*); (3) wyniki analizy bezpieczeństwa zaktualizowanej po dodatkowych 12 miesiącach względem analizy głównej, obejmujące całość leczenia okołoperacyjnego, z wyodrębnieniem etapu neoadiuwantowego i adiuwantowego oraz łącznie (*updated descriptive safety data*; data odcięcia danych do analizy: 10 lipca 2020 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *Im 2021*). Natomiast ocena skuteczności całości leczenia okołoperacyjnego, z uwzględnieniem leczenia adiuwantowego oraz etap dodatkowej obserwacji po ukończeniu leczenia (3 lata od momentu ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę) są jeszcze w toku.

W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adiuwantowego anty-HER2: IV-P+H→SC-FDC-PH (grupa A) lub SC-FDC-PH→IV-P+H (grupa B). Randomizowana faza *cross-over* trwała 6 cykli (skrzyżowanie grup następowało po ukończeniu 3 cyklu), następnie terapia anty-HER2 w badaniu była kontynuowana w schemacie grup równoległych, drogą podania wybraną przez pacjentkę po fazie *cross-over* (nierandomizowana faza kontynuacji leczenia – do ukończenia 18 cykli terapii anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*).

Skuteczność ocenianej terapii w porównaniu do komparatora oceniono w badaniu FeDeriCa (w leczeniu neoadiuwantowym); bezpieczeństwo oceniono w obu badaniach z randomizacją (FeDeriCa – bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem; PHranceSCa – bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym). Ponadto w badaniu FeDeriCa porównano SC-FDC-PH do IV-P+H pod względem profilu farmakokinetycznego (po 7 cyklu leczenia systemowego – przedoperacyjnie), a w badaniu PHranceSCa przeprowadzono szczegółową ocenę potencjalnych korzyści pozaklinicznych związanych z nową, ocenianą postacią i drogą podania terapii anty-HER2 (SC-FDC-PH) względem postaci standardowej (IV-P+H).

Jedynym wspólnym zakresem oceny w badaniach PHranceSCa i FeDeriCa była ocena bezpieczeństwa terapii w leczeniu adiuwantowym, jednak z badania FeDeriCa dostępne są dane obejmujące całość tego etapu, tj. do 14 cykli, natomiast z badania PHranceSCa – dane dotyczące 3 cykli, z fazy randomizowanej (*cross-over*) oraz dane z fazy kontynuacji, tj. okresu podawania pozostałych cykli, w której podział na grupy stosujące porównywane interwencje był nielosowy i inny, niż w fazie *cross-over*. Wobec różnic w zakresie schematów badawczych i definicji punktów końcowych (w tym okresów obserwacji) nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników włączonych badań RCT.



Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo-zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, ani badań bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC. Nie zidentyfikowano także opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających SC-FDC-PH pod względem któregośkolwiek z poszukiwanych punktów końcowych.

### Skuteczność kliniczna (badanie FeDeriCa) – leczenie neoadiuwantowe

#### Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

W populacji ITT badania FeDeriCa nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym, w obu grupach pCR wystąpiła u blisko 60% pacjentek (59,7% vs 59,5%), a 95-procentowe przedziały ufności wokół oszacowanych odsetków pokrywały się prawie całkowicie: 59,7% (95% CI: 53,3; 65,8) vs 59,5% (95% CI: 53,2; 65,6); RR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,9721.

W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem kilku najmniejszych subpopulacji, obejmujących 1–5% pacjentek, w których oszacowania RR były mało precyzyjne (szerokie przedziały ufności) oraz dwóch większych podgrup (w obu przypadkach obejmujących 21% populacji ITT): chorych z otyłością ( $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>) i pacjentek rasy azjatyckiej. U chorych z otyłością pCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 63% chorych w grupie IV-P+H; RR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08). W podgrupie chorych rasy azjatyckiej pCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 48% chorych w grupie IV-P+H; RR = 1,26 (95% CI: 0,89; 1,80).

#### Odpowiedź kliniczna

Odsetki chorych, u których stwierdzono wystąpienie klinicznej odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 83,1% vs 85,3%. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

## Bezpieczeństwo

### Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

#### *Analiza główna – leczenie neoadiuwantowe (Tan 2021)*

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Profil bezpieczeństwa w grupie leczonej SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (100% vs 99,6%), jak również zdarzeń ciężkich (16,1% vs 17,9%) i poważnych (w 3–5 st. nasilenia; 48,8% vs 52,8%). Istotność statystyczną osiągnęła niewielka (2 p.p.) różnica w odsetku chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z którymkolwiek z badanych leków, na niekorzyść SC-FDC-PH: 99,6% vs 97,2%, RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05); NNH = 43 (95% CI: 22; 506). Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE związanego z którymkolwiek z badanych leków w porównywanych grupach było jednak zbliżone (10,5% vs 9,9%). W badaniu wystąpiły 2 zgony z powodu zdarzenia niepożądanego, po jednym w grupie SC-FDC-PH i IV-P+H. Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2.

Bezpieczeństwo kardiologiczne Grupy SC-FDC-PH i IV-P+H nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia żadnego z I-rzędowych ani II-rzędowych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych. W trakcie systemowego leczenia neoadiuwantowego odnotowano obniżenie LVEF o ponad 5% względem wartości wyjściowej u chorych w obu badanych grupach. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania leczenia w badaniu FeDeriCa u 2,4% chorych w grupie SC-FDC-PH i u 2,8% chorych w grupie IV-P+H; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadiuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PH ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+H (różnice istotne statystycznie): 87,5% vs 78,0%; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25); NNT = 11 (95% CI: 6; 267) w przypadku obu leków cytotoksycznych. Z kolei leczenie IV-P+H, w porównaniu z terapią SC-FDC-PH, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84). Odsetek chorych niewymagających opóźnienia podania terapii anty-HER2 był liczbowo wyższy w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H: 70,4% niewymagających opóźnienia podania pertuzumabu i trastuzumabu

w postaci FDC SC vs 68,0% niewymagających opóźnienia wlewu pertuzumabu IV i 66,3% niewymagających opóźnienia wlewu trastuzumabu IV.

Reakcje związane z podaniem Terapia neoadiuwantowa anty-HER2 podawana w postaci SC-FDC-PH związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia układowych reakcji niepożądanych związanych z wstrzyknięciem lub wlewem, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 10,3%; RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,38); NNT = 11 (95% CI: 8; 20). Z kolei reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano wyłącznie w grupie SC-FDC-PH, u 12,9% chorych; RR = 66,04 (95% CI: 4,07; 1072,65); NNH = 8 (95% CI: 6; 12).

Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) Niedokrwistość w stopniu 3 lub 4 występowała istotnie rzadziej w grupie chorych przyjmujących terapię anty-HER2 w postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do IV-P+H: 1,2% vs 4,4%; RR = 0,28 (95% CI: 0,08; 0,98); NNT = 32 (95% CI: 17; 346). Pozostałe poważne AEs zgłoszone w badaniu występowały ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$  w  $\geq 1$  z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia W przypadku trzech AEs stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia u chorych w grupie SC-FDC-PH, względem grupy IV-P+H: łagodnej lub umiarkowanej neutropenii [10,5% vs 17,5%; RR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94); NNT = 15 (95% CI: 8; 108)], łagodnej lub umiarkowanej leukopenii [5,2% vs 12,3%; RR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,79); NNT = 15 (95% CI: 9; 47)] oraz łagodnej lub umiarkowanej reakcji związanej z wlewem [3,6% vs 13,1%; RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57); NNT = 11 (95% CI: 8; 22)]. Pozostałe często zgłaszane AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

Immunogenność Przeciwciała przeciwko pertuzumabowi stwierdzano w obu grupach u <5%, a przeciwciała przeciwko trastuzumabowi – u <1% pacjentek. Różnice w ryzyku wystąpienia przeciwciał pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H nie były istotne statystycznie. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 odnotowano u <1% chorych w grupie SC-FDC-PH. Uzyskane wyniki nie wskazują na pogorszenie farmakokinetyki, skuteczności lub bezpieczeństwa u pacjentek, które wytworzyły przeciwciała, należy jednak mieć na uwadze, że – z uwagi na rzadkie występowanie przeciwciał – liczebności analizowanych podgrup były bardzo niskie.

*Analiza zaktualizowana – leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe i ogółem (Im 2021)*

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, niezależnie od etapu leczenia. Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem anty-HER2 w okresie leczenia adiuwantowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie SC-FDC-PH: 60,1% vs 46,8%, RR = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51); NNH = 8 (95% CI: 5; 22); co jednak nie dotyczyło ciężkich lub poważnych AEs związanych z leczeniem anty-HER2, które występowały ze zbliżoną częstością, niezależnie od postaci terapii i etapu leczenia. Za zwiększoną częstość AEs związanych z leczeniem anty-HER2 wśród leczonych SC-FDC-PH, względem IV-P+H, odpowiadała istotnie wyższa częstość reakcji związanych z wlewem/wstrzyknięciem w tej grupie w okresie adiuwantowym: 17,3% vs 4,8%, RR = 3,64 (95% CI: 1,97; 6,74), NNH = 8 (95% CI: 5; 22). Wszystkie tego typu reakcje odnotowane w okresie leczenia adiuwantowego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ponadto w całym okresie terapii (neoadiuwant + adiuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji serca w  $\geq 3$  stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)], a w okresie leczenia adiuwantowego – istotnie niższe ryzyko neutropenii lub gorączki neutropenicznej [12,5% vs 19,4%, RR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,97), NNT = 15 (95% CI: 8; 181)]. W zakresie pozostałych AEs podlegających monitorowaniu w badaniu obserwowano zbliżoną częstość występowania w obu porównywanych grupach, bez względu na etap leczenia. Odnotowano 4 zgony (po 2 na grupę), z czego jeden mógł mieć związek z leczeniem (w okresie leczenia adiuwantowego, w grupie leczonej dożylnie).

Bezpieczeństwo kardiologiczne W analizie zaktualizowanej częstość II-rzędowych zdarzeń sercowych (wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory – niewydolność serca w stopniu NYHA II, zdefiniowanej jako spadek LVEF o  $\geq 10$  p.p. do bezwzględnej wartości LVEF <50%, potwierdzony w drugiej ocenie) była istotnie niższa w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu do grupy IV-P+H: 0,8% vs 4,0%, RR = 0,20 (95% CI: 0,04; 0,92), NNT = 32 (95% CI: 18; 198).

Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała Ogółem profil zdarzeń niepożądanych ocenianej terapii był spójny w grupach chorych wyróżnionych na podstawie kwartyli masy ciała, zarówno pomiędzy porównywanymi interwencjami, jak i wewnątrz ramion badania; w tym u chorych o najniższej masie ciała (<58 kg). Jedynie w odniesieniu zdarzenia zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej jednej dysfunkcji serca („niewydolność serca” wg MedDRA), w subpopulacji chorych o masie ciała w zakresie 65,0–77,0 kg (3 kwartyli), obserwowano istotnie mniejsze ryzyko u chorych leczonych SC-FDC-PH w porównaniu do leczonych IV-P+H, w okresie leczenia adiuwantowego [4,8% vs 20,6%, RR = 0,23 (95% CI: 0,07;

0,78), NNT = 7 (95% CI: 4; 23)] i w całym okresie terapii systemowej [12,9% vs 34,9%, RR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,77), NNT = 5 (95% CI: 3; 14)].

### **Bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki) [badanie PHranceSCa]**

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W fazie *cross-over* badania profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia IV-P+H. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PH: 36,3% vs 18,8%; RR = 1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH = 6 (95% CI: 4; 13). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq$ 5% pacjentek) były popromienne uszkodzenie skóry, reakcja w miejscu wkłucia, biegunka, zmęczenie i uderzenia gorąca. Spośród wymienionych tylko reakcja w miejscu wkłucia występowała istotnie statystycznie częściej w fazach leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu z fazami IV-P+H, zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6; odpowiednio 30% vs 0% [RR = 49,00 (95% CI: 3,03; 792,17); NNH = 4 (95% CI: 3; 6)] i 15% vs 0% [RR = 25,00 (95% CI: 1,51; 415,20); NNH = 7 (95% CI: 5; 15)]. Istotnie częściej w czasie leczenia SC-FDC-PH występowały reakcje związane z podaniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 23,8% vs 5,6%; RR = 4,22 (95% CI: 2,11; 8,44); NNH = 6 (95% CI: 4; 10). Nie odnotowano natomiast wystąpienia reakcji związanych z podaniem w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. W okresie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej niż w fazie IV-P+H występowały także reakcje miejscowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem: 22,5% vs 0,6%; RR = 36,00 (95% CI: 5,00; 259,41); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Istotnie rzadziej w cyklach SC-FDC-PH, w porównaniu do cykli IV-P+H, obserwowano natomiast zdarzenia płucne związane z podaniem: 6,9% vs 15,6%; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,86); NNT = 12 (95% CI: 7; 53). Pozostałe oceniane kategorie AEs, w tym większość zdarzeń podlegających monitorowaniu z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem (poza opisanymi wyżej reakcjami związanymi z podaniem), jak również AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, występowały ze zbliżoną częstością w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H lub nie występowały wcale. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły; żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adiuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adiuwantowego był

spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+H. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PH stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+H. Nie odnotowano żadnych zgonów.

Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego W fazie *cross-over* nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, a ryzyko wystąpienia spadku frakcji wyrzutowej serca ( $o \geq 10$  p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej  $< 50\%$ ) nie różniło się istotnie pomiędzy okresami leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H. W fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, ani spadku frakcji wyrzutowej serca u leczonych chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane Ryzyko wystąpienia ciężkiego AE w okresach leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* było zbliżone. Poza dwoma przypadkami ciężkiego spadku frakcji wyrzutowej serca (po 1 w okresie leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H), odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane nie zostały uznane za związane z leczeniem. Nie wystąpił żaden zgon. W fazie kontynuacji leczenia w badaniu ciężkie AEs wystąpiły u 3 pacjentek leczonych SC-FDC-PH; żadne ze zdarzeń nie było związane z leczeniem. Nie odnotowano żadnego zgonu.

Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$  w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane W fazie *cross-over* co najmniej 1 nieciężkie AEs wystąpiło u 48,1% w okresie leczenia SC-FDC-PH i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+H, różnica pomiędzy okresami była istotna statystycznie; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76); NNH = 8 (95% CI: 5; 57). Za zwiększenie ryzyka nieciężkich AEs w cyklach podawania SC-FDC-PH odpowiadała głównie istotnie większa częstość nieciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia: 22,5% vs 0,0%; RR = 73,00 (95% CI: 4,52; 1179,24); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Częstość pozostałych nieciężkich, najczęściej zgłaszanych AEs była w porównywanych okresach zbliżona. Częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie IV-P+H – biegunkę, ból głowy i ból stawu.

Opóźnienie podania leków anti-HER2 W fazie *cross-over* opóźnienie podania leków anti-HER2 odnotowywano ze zbliżoną częstością w cyklach SC-FDC-PH oraz w cyklach IV-P+H. W etapie kontynuacji leczenia nieco częściej (12,4% vs 9,5%) opóźniano podanie SC-FDC-PH w porównaniu do IV-P+H.

## Farmakokinetyka (badanie FeDeriCa)

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia ( $C_{trough}$ ) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,22 (90% CI: 1,14; 1,31), a  $C_{trough}$  trastuzumabu – 1,33 (90% CI: 1,24 ; 1,43). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PH obserwowano niższe niż w grupie IV-P+H średnie maksymalnych stężeń ( $C_{max}$ ) pertuzumabu i trastuzumabu, przy dłuższym czasie do osiągnięcia stężeń maksymalnych ( $T_{max}$ ). W konsekwencji ekspozycja na stosowane leki anty-HER2 po podaniu obu postaci terapii była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów  $AUC_{0-21}$ .

Pogłębiona analiza farmakokinetyki i zależności odpowiedzi od ekspozycji nie wskazywała na: (i) konieczność modyfikacji dawki SC-FDC-PH w podgrupach (w tym u chorych różniących się masą ciała i wyjściowym stężeniem albumin); (ii) wpływ łącznego podawania pertuzumabu z trastuzumabem w postaci FDC na farmakokinetykę trastuzumabu (brak interakcji pomiędzy pertuzumabem a trastuzumabem); (iii) związek ekspozycji na pertuzumab, podawany łącznie z trastuzumabem w postaci FDC, zamiast postaci IV, ze skutecznością lub bezpieczeństwem stosowania terapii trastuzumab + pertuzumab.

## Ocena drogi podania terapii anty-HER2 (badanie PHranceSCa)

### Ocena drogi podania przez pacjentki

Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ) Po przyjęciu terapii anty-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PH i IV-P+H) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,5; 90,2) wszystkich pacjentek w badaniu PHranceSCa wskazało SC-FDC-PH jako preferowaną postać podania. Na prośbę o określenie siły preferencji większość chorych preferujących postać SC-FDC-PH wskazywała na bardzo silną preferencję, a najczęściej wskazywanymi przyczynami takiego wyboru był krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leku. Postać IV-P+H wskazało jako preferowaną 13,8% pacjentek.

Wybór terapii do kontynuacji leczenia Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adiuwantowej anty-HER2 postać SC-FDC-PH, względem IV-P+H. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PH jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+H lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PH. Natomiast wolę kontynuacji terapii anty-HER2 postacią IV-P+H wyraziło 13,1% chorych.

Jakość życia (TASQ) W 4 na 5 ocenianych domen kwestionariusza TASQ – zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia – średni wynik punktowy, wskazujący na wyższą jakość życia pacjentek, uzyskano po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do okresu IV-P+H; wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie; MD (95% CI) równe, odpowiednio, 23,40 (95% CI: 18,85; 27,95); 0,80 (95% CI: 0,58; 1,02); 1,60 (95% CI: 1,39; 1,81); 33,20 (95% CI: 28,64; 37,76). Natomiast w domenie wpływu na funkcjonowanie fizyczne wynik w okresie SC-FDC-PH był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+H; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89). Ponadto w odpowiedzi na pytanie 1 TASQ istotnie więcej chorych zadeklarowało bycie „bardzo zadowolonymi” z drogi podania terapii anty-HER2 po okresie leczenia SC-FDC-PH niż po okresie leczenia IV-P+H [RR = 2,24 (95% CI: 1,67; 3,02); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)]; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PH vs IV-P+H pacjentki wskazywały opcje „zadowolona” [RR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,98); NNH = 9 (95% CI: 5; 127)] lub „ani zadowolona ani niezadowolona” [RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,37); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)]. W odpowiedzi na pytanie 5 TASQ istotnie więcej pacjentek zadeklarowało brak poczucia ograniczenia w związku z podawaniem leków w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H) [RR = 2,07 (95% CI: 1,64; 2,62); NNT = 3 (95% CI: 3; 4)], a istotnie mniej – poczucie pewnego [RR = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,33); NNT = 7 (95% CI: 5; 11)] lub znacznego [RR = 0,26 (95% CI: 0,10; 0,69); NNT = 12 (95% CI: 7; 33)] ograniczenia w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H). W odpowiedzi na pytanie 8 TASQ istotnie mniej pacjentek oceniło, że tracą „dużo” [RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)] lub „trochę” [RR = 0,21 (95% CI: 0,12; 0,36); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] czasu w związku z podaniem SC-FDC-PH niż w związku z podaniem IV-P+H. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do etapu podawania IV-P+H pacjentki istotnie częściej deklarowały, że uzyskują „dużo” [RR = 13,75 (95% CI: 5,10; 37,04); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] lub „trochę” czasu na inne aktywności [RR = 14,00 (95% CI: 4,43; 44,24); NNT = 5 (95% CI: 4; 6)]. W odpowiedzi na pytanie 11 TASQ w obu okresach leczenia większość pacjentek wska-



zywała jako preferowaną drogę SC (dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę SC jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H). Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*) Notowane średnie zmiany wskaźnika EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* względem wartości wyjściowej były minimalne i porównywalne pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H.

### Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

Czas podawania terapii Mediany czasu przygotowania leków do podania w pokoju przygotowywania leków były liczbowo krótsze w cyklach SC-FDC-PH (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+H (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PH był całkowity czas przebywania pacjentki (mediany w zakresie 33–50 min. vs 130–300 min.) i czas podawania leków w gabinecie zabiegowym (7-8 min. vs 60–150 min.). Ponadto stosowanie postaci IV-P+H wymagało w przypadku znacznej części pacjentek (44/80–55/80, tj. 55,0–68,8%, w zależności od cyklu) założenia nowego dostępu żylnego, co wiązało się z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia Większość personelu medycznego, podającego terapię anti-HER2 pacjentkom włączonym do badania w gabinecie zabiegowym odpowiedziało zdecydowanie twierdząco/twierdząco („zdecydowanie zgadzam się” + „zgadzam się”) na pytania o możliwość przyjmowania terapii poza pokojem wlewów (22,6% + 21,4%), możliwość bardziej elastycznego planowania leczenia (45,3% + 28,3%), przyjmowania większej liczby chorych poza pokojem wlewów (37,1% + 37,1%), prawdopodobne skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w pokoju wlewów (35,2% + 35,2%), możliwość poświęcenia więcej czasu na kształcenie i rozwój (31,4% + 21,4%) oraz na zadania administracyjne dotyczące chorych (30,2% + 20,1%), możliwość spędzania mniej czasu w ośrodku przez pacjentki (60,4% + 25,2%) – w przypadku zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PH (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienie wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH umożliwiłoby przydzielenie personelu do innych jednostek szpitala (większość odpowiedzi neutralnych). Profesjonaliści medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w większości zdecy-

dowanie potwierdzili, że w przypadku zastąpienia wszystkich podań SC-FDC-PH podaniami IV-P+H zwiększeniu uległaby dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece (50,6% + 28,8%), czynności związane z podawaniem leków zajmowałyby mniej czasu (46,3% + 26,3%), dzięki postaci gotowej do podania możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu (56,3% + 23,1%) i ograniczenie marnowania leków (55,0% + 21,9%), a dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu wymagałoby mniej miejsca w aptece (48,1% + 24,4%); ponadto ograniczone zostałyby procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu (48,8% + 31,3%). Respondenci w większości (48,8% + 31,3%) zdecydowanie zgadzali się również ze stwierdzeniem że postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność W ocenie zdecydowanej większości personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym postacią terapii pertuzumab + trastuzumab najwygodniejszą dla pacjentki (86,8%), najlepszą z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w ośrodku (79,2%), zajmującą najmniej czasu od rozpoczęcia do zakończenia podania (95,6%), wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (86,2%) oraz preferowaną przez pacjentki (77,4%) była terapia SC-FDC-PH. Także pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PH jako zajmującą najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (ocena z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku; 87,5%) oraz wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (takich jak czas pracy pielęgniarki czy koszty placówki) w związku z przygotowaniem i podaniem leku (86,9%).

Rekomendowana droga podania W odpowiedzi na pytanie „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?” większość (67,3%) profesjonalistów medycznych wskazało odpowiedź „zawsze”.

## 10 Dyskusja

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo<sup>®</sup>, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci do wstrzyknięć podskórnych – w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego (przerzutowego lub trwale nieoperacyjnego), HER2-dodatniego raka piersi, odpowiednio do złożonego wniosku o objęcie refundacją. Skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem (tzw. „podwójna blokada HER2”), jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie, a w Polsce także refundowaną we wnioskowanej populacji pacjentek w zakresie leczenia neoadiuwantowego oraz leczenia I linii choroby zaawansowanej (MZ 20/08/2021, program lekowy B.9). Obecnie terapia pertuzumabem i trastuzumabem może być realizowana za pomocą dwóch odrębnych, podawanych sekwencyjnie jednoskładnikowych produktów leczniczych: podawanego we wlewach dożylnych pertuzumabu i podawanego we wlewach dożylnych lub wstrzyknięciach podskórnych trastuzumabu. Wnioskowany produkt leczniczy Phesgo<sup>®</sup> zawiera dodatkowo rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji substancji podawanych podskórnie (*ChPL Phesgo*), dzięki czemu umożliwia szybkie, jednoczesne podanie obu zawartych w nim substancji przeciwnowotworowych.

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej terapii anty-HER2 realizowanej preparatem złożonym, w postaci do wstrzyknięć podskórnych, w porównaniu do terapii prowadzonej przy użyciu obecnie refundowanych produktów jednoskładnikowych. Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta<sup>®</sup>), jak również trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV<sup>®</sup>) i podskórnych (Herceptin SC<sup>®</sup>). Z tego względu możliwe i uzasadnione jest wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej nowej postaci leku we wskazaniach, w których zarejestrowane (i refundowane) są wymienione produkty jednoskładnikowe w oparciu o wyniki oceny ekspozycji na leki, tj. porównanie parametrów farmakokinetycznych (tzw. *pharmacokinetic bridging approach*). Zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w postaci większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nieporównanej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków. Z tego względu ana-

liza kliniczna produktu leczniczego Phesgo®, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

Standardowa, jedyna obecnie refundowana droga podania pertuzumabu, tj. długi wlew dożylny, wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z dostępem dożylnym, jak wynaczynienie leku, mechaniczne zapalenia żył, powikłania infekcyjne, stany przewodnienia organizmu, czy zatory powietrzne. Wymienione powikłania mogą generować dalsze, niepożądane następstwa zdrowotne, a także konieczność zapewnienia kolejnego dostępu dożylnego. Celem rozwoju podskórnych form znanych leków dotychczas stosowanych w długich wlewach dożylnych (jak trastuzumab, pertuzumab czy rytuksymab), podawanych w kilkuminutowych iniekcjach, jest uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego oraz zwiększenie komfortu leczenia, zarówno z perspektywy pacjenta, jak i personelu medycznego. W związku z tym hipotezą badaną w analizie klinicznej, jak i włączonych do niej badaniach pierwotnych, nie było wykazanie przewagi w skuteczności lub bezpieczeństwie interwencji ocenianej nad aktualną praktyką, ale sprawdzenie, czy korzyści dotyczące poprawy komfortu leczenia i zmniejszenia zużycia zasobów są osiąmane przy niegorszej (*non-inferior*) skuteczności i bezpieczeństwie. Podstawowym parametrem, na podstawie którego oceniana jest porównywalność nowej postaci leku do dotychczasowej jest wykazanie niegorszej ekspozycji na substancje czynne, w oparciu o wybrane parametry farmakokinetyczne. Jedną z konsekwencji opisanej specyfiki rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest ograniczenie badań klinicznych prowadzonych nad nowymi postaciami znanych leków do wybranych wskazań (względem szerszego zakresu wskazań wnioskowanych), ze względu na akceptowane w procedurze rejestracyjnej założenie o możliwości wiarygodnej ekstrapolacji wyników na szerszą populację, przy wykazanej, co najmniej równoważnej ekspozycji na substancje czynne i potwierdzeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa w ograniczonym zakresie wskazań. Takie podejście w ocenie wnioskowanego leku Phesgo®, a uprzednio także – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC, zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (*EPAR Phesgo 2020, EPAR Herceptin SC 2013, EPAR MabThera SC 2014*).

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2021*), w której zdefiniowano kluczowe elementy przeglądu zgodnie ze schematem PICOS. Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz obowiązujące Wytyczne oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano leczenie skojarzone odrębnymi (jednoskładnikowymi), refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach produktami leczniczymi, tj. terapię pertuzumab IV + trastuzumab IV lub pertuzumab IV + trastuzumab SC (dawkowanie, zarówno w przypadku ocenionej interwencji, jak i komparatorów musiało być zgodne z zaleceniami charakterystyk produktów leczniczych, a schematy podawania – identyczne dla interwencji i komparatora). Tak zdefiniowane komparatory stanowią aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w ramach wykazu leków refundowanych i zostaną częściowo zastąpione przez terapię wnioskowanym lekiem Phesgo® w przypadku włączenia go do wykazu leków refundowanych. Zakres poszukiwanych danych obejmował, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, najlepsze dostępne dowody naukowe efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Analizę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii poszerzono o dane z monitoringu bezpieczeństwa prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu oraz inne źródła informacji zalecane w Wytycznych AOTMiT. W badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, punktów końcowych „istotnych klinicznie”, tj. odnoszących się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentek i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego za zasadne uznano jednak oparcie analizy klinicznej również na ocenie parametrów farmakokinetycznych i dodatkowych (pozaklinicznych) korzyści związanych ze zmianą postaci leku i drogi podania. Wybór punktów końcowych do analizy klinicznej został uzasadniony w APD (APD Phesgo 2021).

W wyniku selekcji, przeprowadzonej systematycznie w oparciu o predefiniowane kryteria, do analizy klinicznej włączono dwa badania kliniczne z randomizacją: FeDeriCa i PHranceSCa. W przypadku obu badań dostępne były wyniki analiz głównych (ang. *primary analyses*), tj. odnoszących się do głównych celów (hipotez) tych badań. Wyniki obu włączonych badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów, udostępnione zostały także ich protokoły. Ponadto przeprowadzono przegląd wiarygodnych opracowań wtórnych, w wyniku którego nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia.

Z uwagi na odmienny zakres celów i punktów końcowych ocenionych w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa, podstawą wnioskowania o porównawczej skuteczności klinicznej i profilu farmakokinetycznym ocenianej terapii jest badanie FeDeriCa, a wnioski dotyczące dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania wyprowadzono na podstawie wyników badania PHranceSCa. Bezpieczeństwo

terapii oceniano w obu włączonych próbach klinicznych, wobec czego możliwe jest wnioskowanie zarówno o ryzyku zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania SC-FDC-PH w skojarzeniu z chemioterapią (na podstawie wyników badania FeDeriCa – ocena w fazie neoadiuwantowej), jak i w przypadku prowadzenia terapii anty-HER2 bez chemioterapii, gdy u części pacjentek prowadzona jest radioterapia i leczenie hormonalne (na podstawie wyników obu badań z randomizacją – ocena w fazie adiuwantowej okołoperacyjnego leczenia systemowego). Ze względu na odmienną ocenianych punktów końcowych, jak i stosowanie ocenianej terapii w innych etapach leczenia (w przypadku oceny bezpieczeństwa; w odniesieniu do leczenia adiuwantowego różnice dotyczyły okresu leczenia i obserwacji) w analizie klinicznej nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników włączonych badań.

Analiza kliniczna, w oparciu o wyniki badania z randomizacją FeDeriCa wykazała, że zastosowanie w terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem produktu złożonego do podań podskórnych (w stałych dawkach, odpowiednio 1600/600 mg – dawka nasycająca, 600/600 mg – dawki podtrzymujące), skutkuje uzyskaniem ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab niegorszej (*non-inferior*) względem ekspozycji uzyskiwanej w wyniku stosowania pertuzumabu i trastuzumabu we wlewach dożylnych (odpowiednio 840 mg + 8 mg/kg i 420 mg + 6 mg/kg). Niegorszą ekspozycję złożonej postaci SC, w porównaniu do stosowanych sekwencyjnie leków IV, wykazano w pierwszym rzędzie na podstawie porównania minimalnego stężenia pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy ( $C_{trough}$ ). Na równoważność ekspozycji na stosowane substancje czynne wskazywała także dodatkowa analiza parametru  $AUC_{0-21}$ .

Powyższe wnioski z analizy farmakokinetycznej zostały wsparte w badaniu FeDeriCa analizą skuteczności leczenia produktem złożonym, względem stosowania odrębnych preparatów we wlewach dożylnych, na podstawie porównania prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe (pCR). W populacji ITT nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H w prawdopodobieństwie uzyskania pCR; w obu grupach całkowita odpowiedź patologiczna wystąpiła u blisko 60% chorych (59,7% vs 59,5%), 95-procentowe przedziały ufności wokół oszacowanych odsetków pokrywały się prawie całkowicie, a obliczony parametr RR był równy 1. W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR również były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w większości analizowanych podgrup. Jak podkreślono w sprawozdaniu oceniającym EMA (*EPAR Phesgo 2020*), uzyskanie pCR, oceniane wg definicji przyjętej w badaniu (ypT0/is ypN0), stanowi dobry predyktor całkowitego przeżycia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Ponadto na porównywalną skuteczność porównywanych postaci terapii anty-HER2 wskazują także wyniki porównania częstości występowania odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia neoadiuwantowego.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Wyniki oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych, przeprowadzonej zarówno w okresie leczenia neoadiuwantowego (badanie FeDeriCa), jak i leczenia adiuwantowego (badania FeDeriCa i PHranceSCa) spójnie wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych postaci terapii, z wyjątkiem ryzyka zdarzeń bezpośrednio związanych z drogą podania. Na podstawie danych z badania FeDeriCa, w przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono, że terapia SC-FDC-PH, w porównaniu do IV-P+H, w etapie leczenia neoadiuwantowego, związana jest z istotnie mniejszą częstością reakcji układowych związanych ze wstrzyknięciem lub wlewem (NNT = 11), przy istotnie zwiększonym ryzyku wystąpienia reakcji miejscowej (NNH = 8). Istotność statystyczną osiągnęły ponadto różnice dotyczące prawdopodobieństwa opóźnienia lub modyfikacji dawek leków cytotoksycznych w podgrupie chorych poddawanych chemioterapii w schemacie AC→docetaksel: u chorych w grupie SC-FDC-PH rzadziej niż w grupie IV-P+H dochodziło do opóźniania, a częściej – do modyfikacji dawek doksorubicyny i cyklofosfamid; biorąc pod uwagę, że oba chemioterapeutyki były podawane w obu grupach badania w czterech pierwszych cyklach leczenia systemowego, przed rozpoczęciem stosowania leków anti-HER2 (które były stosowane jednocześnie z taksanami), różnice te są prawdopodobnie dziełem przypadku i nie wynikają z różnic pomiędzy porównywanymi postaciami leków anti-HER2. Analiza statystyczna wykazała też istotnie rzadsze występowanie u leczonych SC-FDC-PH poważnej (st. 3–4) niedokrwistości (1,2% vs 4,4%; NNT = 32), a także łagodnej lub umiarkowanej neutropenii (10,5% vs 17,5%; NNT = 15) i leukopenii (5,2% vs 12,3%; NNT = 15); przy braku różnic w częstości występowania poważnej neutropenii i poważnej leukopenii. Różnice te mogą wynikać z przypadku (przy znaczącym ryzyku popełnienia błędu I rodzaju we wnioskowaniu statystycznym, z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez przy nieskorygowanym poziomie  $\alpha$ ) lub stanowić dodatkową, nieoczekiwaną korzyść z nowej postaci terapii. W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonej po 12 miesiącach od analizy głównej i obejmującej także leczenie adiuwantowe potwierdzono wnioski z analizy głównej, tj. zbliżony profil bezpieczeństwa postaci FDC do terapii dożylnych. Stwierdzone nieliczne różnice w częstości zdarzeń niepożądanych dotyczyły prawie wyłącznie etapu leczenia adiuwantowego (wyższe ryzyko AEs związanych z leczeniem anti-HER2 – NNH = 8, wynikające z wyższego ryzyka reakcji związanych z wlewem lub wstrzyknięciem – NNH = 8, przy niższym ryzyku neutropenii/gorączki neutropenicznej – NNT = 15). Zaktualizowana analiza w całym okresie leczenia potwierdziła również akceptowalne bezpieczeństwo kardiologiczne nowej postaci terapii pertuzumab/trastuzumab (brak istotnych różnic w częstości I-rzędowych zdarzeń kardiologicznych; istotnie rzadziej występujące II-rzędowe zdarzenia kardiologiczne, NNT = 32). Pomimo zastosowania obu leków anti-HER2 w stałej dawce nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka AEs u chorych o niskiej masie

ciała. Na podstawie danych z badania PHranceSCa (leczenie adiuwantowe) potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w okresach leczenia SC-FDC-PH względem cykli, w których stosowano IV-P+H (NNH = 6), w szczególności – miejscowych reakcji związanych z podaniem (NNH = 5) – wyłącznie nieciężkich; analiza statystyczna wykazała ponadto istotne zmniejszenie ryzyka reakcji płucnych (NNT = 12). Należy przy tym podkreślić, że wszystkie reakcje związane z podaniem SC odnotowane w badaniu PHranceSCa wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły, a żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia.

Przeprowadzona w badaniu PHranceSCa porównawcza ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*) nie wskazuje na występowanie różnic w zakresie tego parametru pomiędzy aktualnie stosowaną a nową drogą podania (FDC) terapii trastuzumabem i pertuzumabem. Taki wynik jest spójny z wnioskami co do porównywalnego profilu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych modalności terapii anti-HER2, potwierdza także, że zwiększenie częstości miejscowych reakcji związanych z podaniem (w przypadku postaci SC) nie wpływa ujemnie na jakość życia chorych.

W zakresie oceny dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych z nową postacią leku, umożliwiającą jednoczesne podawanie pertuzumabu i trastuzumabu w krótkotrwałym wstrzyknięciu podskórnym zamiast stosowania co najmniej jednego z leków anti-HER2 (pertuzumabu) w długim wlewie dożylnym, wyniki badania PHranceSCa uzasadniają wniosek o znaczącym zakresie dodatkowych korzyści, zarówno z perspektywy pacjentek, jak i dla systemu opieki zdrowotnej w zakresie leczenia onkologicznego. Po przyjęciu terapii anti-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PH i IV-P+H) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,51; 90,15) pacjentek wskazało SC-FDC-PH jako preferowaną formę terapii anti-HER2, głównie ze względu na krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leków. Jeszcze wyższy (86,9%) był odsetek chorych, które wybrały SC-FDC-PH do kontynuacji terapii adiuwantowej (po zakończeniu leczenia w randomizowanej fazie *cross-over* badania). Ocena wpływu drogi podania na jakość życia chorych wskazała na istotną statystycznie poprawę w domenach zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia w okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H (przy gorszym wyniku tylko w jednej domenie, wpływu na funkcjonowanie fizyczne). Z kolei wyniki oceny drogi podania z perspektywy personelu medycznego, uczestniczącego w procesie leczenia pacjentek włączonych do badania od momentu przygotowywania leków do podania w aptece przyszpitalnej (personel pokoju przygotowywania leków), poprzez przygotowywania leków i pacjentek (zapewnienie dostępów żylnych w okresach leczenia IV), po



podawanie leków i obserwację po podaniu (personel gabinetu zabiegowego), konsekwentnie wskazywano na znaczące uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego, skutkujące ograniczeniem ryzyka błędów w podawaniu leków, zwiększeniem elastyczności i możliwości optymalizowania przebiegu terapii anti-HER2 w ośrodku i zmniejszeniem obciążenia personelu medycznego.

Ocena opisanych wyżej korzyści pozaklinicznych z terapii pertuzumab/trastuzumab FDC, związanych ze zmianą drogi podania, została przeprowadzona wyłącznie w etapie leczenia adiuwantowego (badanie PhranceSCa). Brak jest zatem obecnie analogicznej oceny w leczeniu neoadiuwantowym i leczeniu I linii choroby zaawansowanej. W leczeniu neoadiuwantowym pertuzumab i trastuzumab podawane są w skojarzeniu z chemioterapią (jednocześnie z taksanem lub taksanem i karboplatyną), a w leczeniu I linii choroby zaawansowanej – początkowo z docetaksem (w przypadku zakończenia chemioterapii z powodu nietolerancji leczenie anti-HER2 jest kontynuowane). Korzyści pozakliniczne, takie jak oszczędność czasu, czy też komfort pacjentek i preferencja względem drogi podania mogą być mniejsze/słabsze gdy poza podskórnym wstrzyknięciem leków anti-HER2 chora musi jednak otrzymać, w tym samym dniu, inny lek we wlewie dożylnym lub gdy choroba jest bardziej zaawansowana (przerzuty odległe). Na możliwość uogólnienia korzyści z postaci SC na szerszą populację chorych wskazują jednak dane dostępne dla podskórnej postaci trastuzumabu. W badaniu z randomizacją ChangHER ocenie poddano pozakliniczne korzyści z zastosowania trastuzumabu w postaci SC (w porównaniu do postaci IV) u chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi, z których ponad 30% stosowało jednocześnie inną terapię, podawaną drogą dożylną. Wykazano jednoznaczną preferencję chorych dla postaci podskórnej terapii anti-HER2 (86% chorych preferujących postać SC), jak również potwierdzono preferencję dla postaci SC wśród personelu medycznego opiekującego się chorymi (87% badanych medyków preferowało postać SC; *Ciruleos 2020*). W kolejnym badaniu z randomizacją, MetaspHER, wykazano preferencję wobec formy SC trastuzumabu w populacji chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kontynuujących leczenie anti-HER2 po ukończonej chemioterapii, w I linii leczenia (86% chorych preferowało postać SC, a 64% członków personelu medycznego wskazało postać SC jako najbardziej satysfakcjonującą; *Pivot 2017*). Istnieją zatem mocne przesłanki możliwości uogólnienia korzyści pozaklinicznych ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem wykazanych w badaniu PhranceSCa w leczeniu adiuwantowym na inne etapy leczenia chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi.

Możliwość oceny skuteczności praktycznej, odnoszącej się specyficznie do wnioskowanej formulacji terapii pertuzumabem i trastuzumabem, jest ograniczona z uwagi na brak badań obserwacyjnych. Niemniej należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek odnosi się do leku zawierającego substancje

czynne stosowane w praktyce klinicznej od wielu lat (pierwsza rejestracja trastuzumabu – USA, 1998 r.; pierwsza rejestracja postaci SC – UE, 2013 r.; pierwsza rejestracja pertuzumabu – USA, 2012 r.)<sup>1</sup>, w związku z czym skuteczność praktyczna stosowanych leków, jak i bezpieczeństwo ich stosowania w rzeczywistej populacji chorych, także w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jest dobrze poznane.

Interpretując wyniki prezentowanej analizy klinicznej należy mieć na uwadze, że punktem wyjścia i podstawą rozwoju postaci FDC terapii pertuzumabem i trastuzumabem (Phesgo®) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi były, poza badaniami włączonymi do przedstawionego przeglądu systematycznego, wcześniejsze dowody naukowe i doświadczenia pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w postaciach dożylnych. Pula najważniejszych dowodów naukowych, w których wykazano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo podwójnej blokady anty-HER2 obejmuje badania NeoSphere (*Gianni 2012; Gianni 2016*), Tryphaena (*Schneeweiss 2018*) i Berenice (*Swain 2018*) – w leczeniu neoadiuwantowym u chorych na nieprzerzutowego (wczesnego, miejscowo-zaawansowanego lub zapalnego) raka piersi; badanie APHINITY (*von Minckwitz 2017*) – w leczeniu adiuwantowym, u chorych z guzem operacyjnym; oraz badanie CLEOPATRA (*Baselga 2012, Swain 2020, Swain 2013*) – w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego raka piersi. Wyniki wymienionych badań konsekwentnie wskazują na skuteczność skojarzonej terapii pertuzumabem z trastuzumabem i odpowiednią chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego, jak również spójny, akceptowalny profil toksyczności tej terapii. Ponadto rozwój leku Phesgo® bazuje na rozległych doświadczeniach z opracowywaniem i stosowaniem w praktyce klinicznej trastuzumabu w postaci do podań SC. W badaniu III fazy HannaH (*Ismael 2012*) wykazano, że trastuzumab w postaci SC stanowi wartościową alternatywę względem trastuzumabu do wlewów IV, o porównywalnym profilu bezpieczeństwa, niegorszej (*non-inferior*) ekspozycji na lek i skuteczności w porównaniu do trastuzumabu IV. Wyniki próby HannaH, przeprowadzonej w populacji chorych na wczesnego raka piersi (leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe) zyskały potwierdzenie w kolejnych badaniach: MetaPHER (*Pivot 2017*), w którym oceniono bezpieczeństwo trastuzumabu SC stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem IV u chorych na zaawansowanego raka piersi oraz SafeHER (*Gligorov 2017*) – poświęcone ocenie bezpieczeństwa i tolerancji podawania trastuzumabu SC bezpośrednio

<sup>1</sup> Źródła informacji – serwisy internetowe: Union Register of medicinal products for human use ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_hum\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a)) i Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>), dostęp w dniu 25.03.2021 r.

ze strzykawki, przez personel medyczny lub samodzielnie (pod nadzorem), przy użyciu SID (ang. *single-use injection device*) u chorych na wczesnego raka piersi.

Spójna skuteczność skojarzonej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w systemowym leczeniu okołoperacyjnym i w leczeniu choroby zaawansowanej (badania NeoSphere, Tryphaena, Berenice, Aphinity i Cleopatra), wskazuje na podobną rolę nadekspresji HER2 w napędzaniu wzrostu guza u chorych na wczesnego, jak i zaawansowanego (nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego i przerzutowego) HER2-dodatniego raka piersi. Zgodne z tym wnioskiem są także wyniki badania, w którym stosowano leczenie skojarzone trastuzumabem SC i pertuzumabem IV u chorych na raka przerzutowego (MetaPHER). Z kolei dostępne dane kliniczne, dotyczące stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w skojarzeniu ze zróżnicowanymi schematami chemioterapii wskazują na spójny i akceptowalny profil toksyczności tej terapii. Wnioskowany lek Phesgo® zawiera substancje czynne identyczne do stosowanych w w/w badaniach klinicznych i zawartych w preparatach do podań IV, a w badaniu FeDeriCa wykazano, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy przed podaniem leków w cyklu 8 (*pre-dose*) są w przypadku zastosowania postaci FDC nie mniejsze (*non-inferior*) niż po zastosowaniu postaci do wlewów dożylnych. Na tej podstawie uzasadniona jest ekstrapolacja wniosków o dodatnim stosunku korzyści do ryzyka, bezpośrednio wykazanym dla postaci FDC w badaniu FeDeriCa u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, także na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana jest skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem.

Stosowanie podwójnej blokady HER2 poprzez skojarzone leczenie pertuzumabem i trastuzumabem u chorych na HER2-dodatniego raka piersi było przedmiotem oceny AOTMiT, w związku z wnioskami o refundację – w leczeniu I linii raka zaawansowanego oraz w leczeniu neoadiuwantowym chorych na wczesnego raka z wysokim ryzykiem wznowy. Przedstawione dowody naukowe skuteczności i bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w wymienionych wskazaniach zyskały akceptację Ministra Zdrowia potwierdzoną wydaniem pozytywnych decyzji refundacyjnych. Obecnie terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem w całym zakresie wskazań wnioskowanych dla leku Phesgo® wchodzi w zakres aktualnej polskiej praktyki klinicznej. Objęcie refundacją nowej postaci terapii pertuzumab/trastuzumab – gotowej do podania, do wstrzyknięć podskórnych, pozwoli zaoferować chorym leczenie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie, jak obecnie stosowane, przy dodatkowych korzyściach dla pacjentek – w postaci zmniejszenia dyskomfortu związanego z podaniem i ograniczenia czasu przebywania w placówce ochrony zdrowia oraz dodatkowych korzyściach dla systemu ochrony zdrowia – w postaci zmniejszenia czasochłonności i pracochłonności prowadzenia terapii.

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## 11 Ograniczenia

Ograniczenia dostępnych danych:

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; niemniej należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same, znane substancje czynne. Oczekiwana skuteczność porównywanych terapii była wobec tego taka sama, co znacząco ogranicza ryzyko odmiennego traktowania chorych w porównywanych grupach/okresach terapii przez personel medyczny czy odmiennych oczekiwań pacjentek. Ponadto zaślepienie w analizowanych badaniach musiałoby polegać na zamaskowaniu drogi podania pertuzumabu i trastuzumabu, co wiązałoby się ze znacznym stopniem komplikacji i wątpliwościami etycznymi (dodatkowe podania „placebo” SC w grupie IV i dodatkowe podania „placebo” IV w grupie SC) oraz uniemożliwiałoby ocenę punktów końcowych bezpośrednio związanych z drogą podania (takich jak preferencje pacjentki względem drogi podania czy też komfort przyjmowania terapii).
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza *per protocol*, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. *non-inferiority*). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (pCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy *non-inferiority* ( $\geq 80\%$ ) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia (*Global Health Status*) przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia; niemniej przedstawiony wykres potwierdza ocenę autorów publikacji o niewielkich zmianach i zbliżonych wartościach tego parametru w porównywanych grupach/fazach leczenia.

- Oba włączone do przeglądu RCTs są badaniami w toku – w obu zaplanowano długoterminową ocenę skuteczności (w tym iDFS i OS), w okresie obserwacji min. 3 lat po ukończeniu leczenia i wyniki te nie są jeszcze dostępne; należy jednak mieć na uwadze, że wyniki obu badań w zakresie ich celów głównych (pierwszorzędowych punktów końcowych) są dostępne i zostały uwzględnione w analizie własnej; punkty końcowe podlegające dalszej ocenie są natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dostępne wyniki w zakresie oceny skuteczności są obecnie ograniczone do tzw. wyników surogatowych (całkowita odpowiedź patologiczna i odpowiedź kliniczna w badaniu FeDeriCa). Niemniej, jak podkreślono m.in. w sprawozdaniu oceniającym EMA (*EPAR Phesgo 2020*), uzyskanie pCR, ocenianej wg definicji przyjętej w badaniu (ypT0/is ypN0) stanowi dobry predyktor całkowitego przeżycia w najbardziej agresywnych postaciach wczesnego raka piersi, w tym w raku HER2-dodatnim.
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie. Niemniej należy mieć na uwadze, że oszacowany odsetek chorych preferujących postać SC był bardzo wysoki (I-rzędowy punkt końcowy badania, odp. na pytanie 1 PPQ: 85,0% chorych preferujących postać SC, dolna granica 95% CI: 78,5%). Wykazano ponadto spójność preferencji deklarowanych w PPQ z wyborem postaci terapii dokonywanej przez pacjentki po ukończeniu randomizowanej fazy badania (86,9% chorych wybrało do kontynuacji postać SC) – czym potwierdzono trafność zastosowanego wskaźnika kwestionariuszowego. Wynik oceny preferencji chorych był także spójny z wynikami oceny wpływu drogi podania na jakość życia (TASQ), w której wykazano wyższą QoL w okresie leczenia SC w 4 na 5 ocenianych domen. Podobnie ocena korzyści po stronie personelu medycznego (HCPQ) dała wewnątrznie spójny obraz preferencji dla postaci SC, w całym spektrum zastosowanych wskaźników (oszczędność czasu i zasobów, komfort stosowania, ogólna rekomendacja). Wydaje się zatem, że zastosowane narzędzia pozwoliły na trafną i wyczerpującą ocenę postulowanych korzyści z nowej drogi podania terapii pertuzumab/trastuzumab;
- Po ukończeniu randomizowanej fazy *cross-over* w badaniu PHranceSCa w fazie kontynuacji leczenie trastuzumabem i pertuzumabem IV otrzymało, w rezultacie własnego wyboru, tylko 21 pacjentek, a 137 kontynuowało terapię w postaci FDC. Taka dysproporcja liczby chorych leczonych porównywanymi terapiami stanowi potwierdzenie odczuwalnych z perspektywy pacjentek

korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wyprowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowanej.

#### Ograniczenia analizy:

- Wnioski z analizy własnej opierają się na dwóch poprawnie przeprowadzonych badaniach z randomizacją, których wyników, z uwagi na odrębność ocenianych punktów końcowych i analizowanych etapów leczenia oraz okresów obserwacji, nie poddano jednak metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej jednak strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Ograniczenie dostępnych danych wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków. Analogiczne podejście zostało uprzednio zastosowane w ocenie podskórnej postaci trastuzumabu (Herceptin SC), zarówno przed rejestracją, jak i refundacją tego leku w Polsce.
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona na ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator

pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabu). Wobec tego uzasadnione jest przyjęcie założenia, że pod względem profilu farmakokinetycznego, skuteczności i bezpieczeństwa terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest jeszcze bardziej zbliżona do SC-FDC-PH niż dostępny komparator IV-P+H. Jedyne różnice mogą dotyczyć wniosków z oceny drogi podania – należy przypuszczać, że porównanie SC-FDC-PH vs pertuzumab IV + trastuzumab SC wykazałoby mniejsze korzyści w zakresie oszczędności czasu (z perspektywy pacjentek i personelu medycznego) i pracochłonności (z perspektywy personelu medycznego), niż porównanie SC-FDC-PH vs IV-P+H. Z uwagi jednak na wciąż obecny komponent dożylny (pertuzumab) rozważanego komparatora oraz brak zalety jednoczesnego wstrzykiwania obu leków w postaci gotowej do podania (bez konieczności rekonstrukcji leku) znaczące zniwelowanie wykazanych dodatkowych korzyści z nowej postaci i drogi podania względem skojarzenia pertuzumab IV + trastuzumab SC nie wydaje się prawdopodobne.

- Ocena stosowania SC-FDC-PH w ramach badania neoadiuwantowego, przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anty-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (z powodu dodatkowych trudności, które pojawiłyby się w analizie farmakokinetycznej, ze względu na odmienną liczbę cykli tego schematu); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancje czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność zewnętrznej analizy jest niewielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatyną uwzględniano w badaniu PHranceSCa (bliżej 30% próby).
- W badaniu PHranceSCa porównanie terapii SC-FDC-PH do IV-P+H w leczeniu wczesnego raka piersi przeprowadzono w etapie leczenia adiuwantowego, w którym terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem nie jest obecnie w Polsce objęta refundacją; tego etapu leczenia nie obejmuje także wniosek o refundację leku Phesgo – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Z uwagi jednak na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, polegającego na ocenie nowej drogi podania znanej terapii (bez oceny nowych substancji czynnych) uznano, że dopuszczalna jest ekstrapolacja wniosków na populację docelową programu, zwłaszcza w zakresie oceny dodatkowych korzyści z drogi podania, która nie weszła w zakres badania FeDeriCa; ponadto do badania PHranceSCa włączano chore należące do populacji wnioskowanej (chore

na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi), różnica pomiędzy przedmiotowym wnioskiem a badaniem dotyczy wyłącznie okresu leczenia.

- Wnioskowanie w analizie klinicznej nie zostało oparte wyłącznie o „klinicznie istotne” punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa, ale także o ocenę profilu farmakokinetycznego i pozaklinicznych korzyści związanych z odmienną drogą podania. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. Ponadto ocena korzyści związanych z nową drogą podania została przeprowadzona m.in. z perspektywy pacjentek (PROs – *patient reported outcomes*) i częściowo dotyczy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocena w 5 domenach kwestionariusza TASQ); ocena ta dotyczy aspektów terapii bezpośrednio odczuwalnych dla chorych, wobec czego w znaczącym stopniu obejmuje punkty końcowe klinicznie istotne.
- Ocena korzyści pozaklinicznych z terapii pertuzumab/trastuzumab FDC, związanych ze zmianą drogi podania, została przeprowadzona wyłącznie w etapie leczenia adiuwantowego (badanie PhranceSCa). Brak jest obecnie analogicznej oceny w leczeniu neoadiuwantowym i leczeniu I linii choroby zaawansowanej. Korzyści pozakliniczne, takie jak oszczędność czasu, czy też komfort pacjentek i preferencje względem drogi podania mogą być mniejsze/słabsze gdy poza podskórnym wstrzyknięciem leków anti-HER2 chora musi jednak otrzymać, w tym samym dniu, inny lek we wlewie dożylnym lub gdy choroba jest bardziej zaawansowana (przerzuty odległe). Na możliwość uogólnienia korzyści z postaci SC na szerszą populację chorych wskazują jednak dane dostępne dla podskórnej postaci trastuzumabu (badania ChangHER i MetaspHER) przeprowadzone w populacji chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi: w wymienionych badaniach zarówno pacjentki, jak i personel medyczny, wykazywali preferencję dla podskórnej postaci leku.
- Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.
- Analiza podgrup w zakresie oceny pCR mogła nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (w podgrupach), w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie stanowi wiarygodnej podstawy wnioskowania o braku rzeczywistych różnic (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).



- Z uwagi na brak badań obserwacyjnych ograniczona jest możliwość oceny skuteczności praktycznej.

Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków:

Strategia przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego była wysoce czuła, obejmowała słowa kluczowe dotyczące interwencji, bez zawężeń dotyczących populacji, rodzaju badania, punktów końcowych czy języka publikacji. W przypadku obu włączonych badań RCT dostępne były protokoły, co umożliwiło weryfikację dostępnych danych pod kątem błędu selektywnej publikacji – czego nie stwierdzono. Oba badania są badaniami w toku, jednak w obu przypadkach opublikowano już wyniki analiz głównych (ang. *primary analysis*), dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych tych badań. Ponadto ocena dotyczyła porównania dwóch postaci terapii, obejmującej identyczne, znane substancje czynne, przez co najistotniejsze znaczenie dla wniosków miało wykazanie, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab nie ulega pogorszeniu w wyniku zastosowania nowej, skojarzonej postaci podskórnej – co wykazano w sposób wiarygodny. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.

## 12 Wnioski końcowe

Prowadzenie terapii skojarzonej anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi jest formą leczenia preferowaną przez pacjentki, bardziej komfortową zarówno dla chorych, jak i dla personelu medycznego oraz pozwalającą na uzyskanie znaczących oszczędności czasu pracy w procesie przygotowywania i podawania leku, w porównaniu ze stosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci pertuzumabu (dostępnego wyłącznie w postaci do wlewów dożylnych) i trastuzumabu. Wymienione korzyści uzyskiwane są przy nie pogorszonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. Różnice w profilu zdarzeń niepożądanych dotyczą głównie reakcji związanych z podaniem – postać do wstrzyknięć podskórnych rzadziej niż wlewy dożylne powoduje ogólnoustrojowe reakcje związane z podaniem, kosztem zwiększonego ryzyka reakcji miejscowych. Wykazano, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab uzyskiwana w terapii z zastosowaniem wnioskowanego produktu złożonego jest co najmniej równoważna do obserwowanej przy zastosowaniu preparatów dożylnych, w związku z czym dowiedziona efektywność kliniczna i praktyczna aktualnie stosowanych postaci tych leków może być ekstrapolowana na wszystkie wskazania, w których zostały zarejestrowane. Refundacja produktu leczniczego Phesgo®, obok postaci dożylnej, ułatwi specjalistom indywidualizację i optymalizację terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przy bardziej efektywnym zużyciu zasobów medycznych i niemedycznych. W warunkach dotkliwej presji jaką wywiera na system ochrony zdrowia pandemia COVID-19, korzyści w postaci ograniczenia czasochłonności i pracochłonności analizowanej terapii onkologicznej, uzyskiwane dzięki zastąpieniu terapii dożylnej gotowym do podania, podskórnym preparatem Phesgo®, będą szczególnie cenne.

## 13 Załączniki

### 13.1 Skale zastosowane w analizie własnej

#### 13.1.1 Narzędzie *Cochrane Risk of Bias*

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2017*).

Tabela 68. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia *Risk of Bias Cochrane Collaboration*.

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

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (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 69. 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.

## 13.2 Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu

W badaniu PHranceSCa oceniano drogi podania porównywanych terapii z perspektywy pacjentek i personelu medycznego na podstawie kwestionariuszy zaprojektowanych na potrzeby badania. Preferencje pacjentów oceniano na podstawie kwestionariusza *Patient Preference Questionnaire* (PPQ), satysfakcję na podstawie kwestionariusza *Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ), a personel medyczny oceniał postrzeganą czasochłonność i pracochłonność podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygodę) stosowania obu postaci terapii za pomocą kwestionariusza *Healthcare Professional Questionnaires* (HCPQs). W ocenie wpływu drogi podania na jakość życia zastosowano narzędzie *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30).

### 13.2.1 Kwestionariusz PPQ

Kwestionariusz *Patient Preference Questionnaire* (PPQ) służy do oceny preferencji pacjenta względem drogi podania leku (*O'Shaughnessy 2020b*). Po podaniu leku pacjenci wypełniają kwestionariusz i odpowiadają na pytania:

1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?” (*All things considered, which method of administration did you prefer?*)

- Preferowana postać SC<sup>^</sup>
- Preferowana postać IV
- Brak preferencji

2: Określenie siły preferencji wobec drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1.

- Preferowana postać SC bardzo silnie
  - dość silnie
  - nie bardzo silnie
- Preferowana postać IV bardzo silnie
  - dość silnie
  - nie bardzo silnie

3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania.

- Preferowana postać SC mniejszy stres
  - krótszy czas przebywania w ośrodku
  - mniejszy ból w miejscu podania
  - większy komfort w czasie podawania leku
  - inna przyczyna
- Preferowana postać IV mniejszy stres
  - krótszy czas przebywania w ośrodku
  - mniejszy ból w miejscu podania
  - większy komfort w czasie podawania leku
  - inna przyczyna

### 13.2.2 Kwestionariusz TASQ

Kwestionariusz *the Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ) służy do oceny satysfakcji pacjenta (*O'Shaughnessy 2020b*). Kwestionariusz w sposób wieloaspektowy ocenia drogę podania leku, pod względem wpływu na wyróżnionych 5 domen jakości życia (w wariantach TASQ-SC i TASQ-IV). W domenach „zadowolenie z leczenia”, „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” i „komfort leczenia” możliwe jest uzyskanie od 0 do 100 punktów, a w pozostałych domenach – 1 do 5 punktów; w każdym przypadku wyższa liczba punktów oznaczała lepszy wynik.

Domeny TASQ:

- Zadowolenie z leczenia (TASQ 1 i 12) – 0-100 pkt,
- Wpływ na funkcjonowanie fizyczne (TASQ 2–4) – 0-100 pkt,
- Wpływ na funkcjonowanie psychiczne (TASQ 5) – 1-5 pkt,
- Wpływ na aktywności życia codziennego (TASQ 8) – 1-5 pkt,
- Komfort leczenia (TASQ 6 i 7) – 0-100 pkt.

W badaniu oceniano odpowiedzi na pytania dotyczące stopnia zadowolenia z drogi podania leku:

TASQ 1: odsetek pacjentek wg deklarowanego poziomu zadowolenia z drogi podania („Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?”).

- Bardzo zadowolona

- Zadowolona
- Ani zadowolona, ani niezadowolona
- Niezadowolona
- Bardzo niezadowolona
- Brak odpowiedzi

TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie.

- Tak, miałam wystarczająco dużo czasu
- Tak, ale chciałabym mieć więcej czasu na rozmowę
- Czas na rozmowę nie miał dla mnie znaczenia
- Nie, nie miałam wystarczająco dużo czasu na rozmowę
- Nie, nie rozmawiałam z pielęgniarką/lekarzem
- Brak odpowiedzi

TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach.

- Tak
- Nie
- Brak odpowiedzi

TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego.

- Podanie IV
- Podanie SC
- Brak preferencji
- Brak odpowiedzi

### 13.2.3 Kwestionariusz HCPQ

Kwestionariusz *Healthcare Professional Questionnaires* (HCPQ) służy do oceny drogi podania przez personel medyczny (O'Shaughnessy 2020b). Przedmiotem oceny jest postrzegana czasochłonność i pracochłonność podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygoda) stosowania obu postaci terapii.

HCPQ 1 – gabinet zabiegowy

- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): centralny cewnik żylny (CVC)
- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): cewnik centralny wprowadzony obwodowo (PICC)
- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): kaniulacja żył obwodowych (PVC)
- Czas podawania leków
- Czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym

HCPQ 1 – pokój przygotowywania leków

- Czas przygotowywania leków do podania

Postrzeżenie wpływu drogi podania terapii na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego opiekującego się chorymi w gabinecie zabiegowym:

HCPQ 2 – gabinet zabiegowy: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”, możliwe odpowiedzi:

- Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów.
- Droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.
- Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.
- Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu.
- Zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala.
- Czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający.
- Personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój.



- Personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.
- Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.
- Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- Zdecydowana niezgoda
- Niezgoda
- Neutralność
- Zgoda
- Zdecydowana zgoda
- Nie dotyczy
- Brak odpowiedzi

W kwestionariuszu HCPQ oceniano również postrzeżenie wpływu drogi podania terapii na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego pracującego w pokoju przygotowywania leków:

HCPQ 2 – pokój przygotowywania leków: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”, możliwe odpowiedzi:

- Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece.
- Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu.
- Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków.
- Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece.

- Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- Zdecydowana niezgoda
- Niezgoda
- Neutralność
- Zgoda
- Zdecydowana zgoda
- Nie dotyczy
- Brak odpowiedzi

W kwestionariuszu HCPQ oceniano również komfort stosowania oraz czaso- i pracołłonności leczenia porównywanymi postaciami terapii z perspektywy personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym:

HCPQ 3–7 – gabinet zabiegowy: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:”, możliwe odpowiedzi:

- najwygodniejsza dla pacjentki
- najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku
- zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania
- w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów
- preferowana przez pacjentki.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- SC-FDC-PH
- IV-P+H
- Nie ma różnicy
- Nie jestem pewien/pewna
- Brak odpowiedzi.

Oceniano także czaso- i pracołłonność stosowania terapii anty-HER2 uzyskane wśród personelu w pokoju przygotowywania leków:

**Phesgo®**  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

HCPQ 3 i 4 – pokój przygotowywania leków: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:”, możliwe odpowiedzi:

- zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku)
- wymagała najmniejszego zużycia zasobów w związku z przygotowaniem i podaniem leku, np. krótszy czas pracy pielęgniarki, niższe koszty placówki, wyposażenia, itp.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- SC-FDC-PH
- IV-P+H
- Nie ma różnicy
- Brak odpowiedzi.

W kwestionariuszu zbierano również deklaracje personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w odniesieniu do drogi podania terapii, którą polecaliby swoim pacjentkom – gabinet zabiegowy:

HCPQ 8: „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?”:

- Zawsze
- Czasami
- Nigdy
- Brak odpowiedzi.

### 13.2.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (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 w 4-elementowej 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](http://eortc.org) (Zawisza 2010).

### 13.3 Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych

#### Badanie FeDeriCa

- Tan 2021** Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(1):85-97
- Wang 2021** Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kågedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep;88(3):499-512. doi: 10.1007/s00280-021-04296-0. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep 24.
- Im 2021** Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. *ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021*, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P.  
Abstrakt opublikowano w *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_2): S37-S47. 10.1016/annonc/annonc504.  
Poster dostępny online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-congress-2021/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer>  
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.

#### Badanie PHranceSCa

- O'Shaughnessy 2021** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer.* 2021 Jul;152:223-232.
- EU CTR 2018-002153-30** Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results#resultContent>, wersja wyników nr v1, opublikowane w dniu 4 marca 2021 r.  
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- NCT03674112** Rekord badania PHranceSCa w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03674112>  
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.

### 13.4 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Correction to *Lancet Oncol* 2021; 22: 85–97 (The *Lancet Oncology* (2021) 22(1) (85–97), (S1470204520305362), (10.1016/S1470-2045(20)30536-2)). *Lancet Oncol* 2021; 22(2):e42.

**Inne** - errata do publikacji *Tan 2021*, zawierająca korektę wyników uwzględnioną w pozyskanej wersji publikacji pełnotekstowej.

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Kirschbrown WP, Wynne C, Kagedal M, Wada R, Li H, Nijem I, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Eng-Wong J, Garg A. A phase Ib dose-finding study of subcutaneous pertuzumab in combination with subcutaneous trastuzumab in healthy male volunteers and female patients with early breast cancer. *Cancer Res* 2018; 78(4).

Kirschbrown WP, Wynne C, Kagedal M, Wada R, Li H, Wang B, Nijem I, Badovinac Crnjevic T, Gasser H, Heeson S, Eng-Wong J, Garg A. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(5):702-716.

O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *Annals of oncology* 2020; 31:S42.

O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of oncology* 2020; 31:S306-S307

O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Virtual ESMO Congress* 2020. Prezentacja, dostępna online: <https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.eeb4fcc7-b0b5-43d5-9b9a-8f4445f7424f.qr.html?>

Data ostatniego dostępu: 26.03.2021 r.

Pertuzumab, Trastuzumab and Hyaluronidase-zzxf. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(23):1919-1923.

**Interwencja** - u każdej osoby badanej stosowano tylko jedną dawkę leku (badanie fazy Ib, typu *dose-finding*, abstrakt konferencyjny).

**Interwencja** - u każdej osoby badanej stosowano tylko jedną dawkę leku (badanie fazy Ib, typu *dose-finding*, publikacja pełnotekstowa).

**Wyniki analizy śródkresowej** - abstrakt konferencyjny i poster przedstawiający wyniki analizy interim badania PHranceSCa, przeprowadzonej na pierwszych 118 pacjentkach (spośród wszystkich 160 włączonych do badania), na potrzeby rejestracji przez FDA; z uwagi na dostępność wyników analizy głównej, przeprowadzonej w całej populacji badania, w przeglądzie nie uwzględniono wyników analizy *interim*.

**Doniesienie konferencyjne bez nowych/dodatkowych danych** – abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy głównej (*primary analysis*) badania PHranceSCa; abstrakt wykluczono z przeglądu z uwagi na dostępność publikacji pełnotekstowej zawierającej dokładniejsze wyniki tej samej analizy, z datą odcięcia 24 lutego 2020 roku.

**Doniesienie konferencyjne bez nowych/dodatkowych danych** – prezentacja konferencyjna konferencyjna zawierająca wyniki analizy głównej (*primary analysis*) badania PHranceSCa; abstrakt wykluczono z przeglądu z uwagi na dostępność publikacji pełnotekstowej zawierającej dokładniejsze wyniki tej samej analizy, z datą odcięcia 24 lutego 2020 roku.

**Artykuły poglądowe/opracowania wtórne** - opracowanie nie stanowi raportu z badania (informacja dotycząca zasad stosowania leku Phesgo).

## 13.5 Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

DuMond B, Patel V, Gross A, Fung A, Weber S. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Jul;27(5):1214-1221.

**Metodyka** – opracowanie wtórne niestawiające przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący wyniki badań dotyczących postaci FDC terapii pertuzumab +

Gao JJ, Osgood CL, Gong Y, Zhang H, Bloomquist EW, Jiang X, Qiu J, Yu J, Song P, Rahman A, Chiu HJ, Ricks TK, Rizvi F, Hou S, Wilson W, Abukhdeir AM, Seidman J, Ghosh S, Philip R, Pierce WF, Bhatnagar V, Kluetz PG, Pazdur R, Beaver JA, Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res 2020

Jagosky M, Tan AR. Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in the Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer: A Review of the Emerging Clinical Data. Breast Cancer (Dove Med Press). 2021 Jun 14;13:393-407.

Luo J, Nishikawa G, Prasad V. A systematic review of head-to-head trials of approved monoclonal antibodies used in cancer: an overview of the clinical trials agenda. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145(9):2303-2311

trastuzumab, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

**Metodyka** - opracowanie wtórne, niestanowiące przeglądu systematycznego: podsumowanie danych, które stanowiły podstawę rejestracji leku Phesgo w USA (FDA).

**Metodyka** – opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący wyniki badań dotyczących terapii anty-HER2, z uwzględnieniem postaci FDC terapii pertuzumab + trastuzumab bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

**Interwencja** - przegląd systematyczny, oceniający szeroki zakres interwencji: terapii onkologicznych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym kombinacją pertuzumabu i trastuzumabu. W ramach przeglądu nie uwzględniono terapii produktem złożonym zawierającym trastuzumab i pertuzumab (wyłącznie skojarzone stosowanie tych leków w osobnych preparatach), ponieważ oceniano leki zarejestrowane przez FDA do 28 stycznia 2018 r. (przed datą rejestracji Phesgo, 29 czerwca 2020 r.).

## 13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie aktualne na dzień 6 lipca 2021 roku.

Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	trastuzumab[all] OR trastuzumab[mh]	12 460
2	pertuzumab[all] OR pertuzumab[nm]	1261
3	#1 AND #2	1063
4	„fixed dose”[all]	8966
5	Hyaluronidase[all]	12 070
6	#4 OR #5	21 024
7	#3 AND #6	13
8	PHESGO[tw]	5
9	#7 OR #8	14

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

Tabela 71. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim	41 800
2	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab) AND [embase]/lim	5571
3	#1 AND #2	5053
4	'fixed dose' AND [embase]/lim	14 317
5	hyaluronidase AND [embase]/lim	11 020
6	#4 OR #5	25 310
7	#3 AND #6	51
8	phesgo AND [embase]/lim	6
9	#7 OR #8	51

Tabela 72. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	trastuzumab	2951
2	pertuzumab	617
3	#1 AND #2	557
4	"fixed dose"	7319
5	hyaluronidase	739
6	#4 OR #5	8053
7	#3 AND #6	19
8	phesgo	0
9	#7 OR #8	19



## 13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu

Tabela 73. Charakterystyka badania FeDeriCa.

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: <i>Tan 2021</i> , <i>Wang 2021</i> ; poster konferencyjny: <i>Im 2021</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.		
Zaślepienie	Nie		
Skala Jadad	3/5 (R:2, B: 0, W:1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	106 (19 krajów, w tym Polska)	Sponsor	<i>F Hoffmann-La Roche</i> i <i>Genentech</i>
Okres obserwacji	<p><u>Planowany</u>: okres leczenia (62–75 tyg.) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).</p> <p><u>Opublikowane wyniki</u> obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Tan 2021</i>: ocenę farmakokinetyki, dokonaną po podaniu leków anty-HER2 w 7 cyklu leczenia systemowego (analiza główna) oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle terapii anty-HER2) i operacyjnego przez wszystkie pacjentki;</li> <li><i>Wang 2021</i>: pogłębioną analizę farmakokinetyczną, w tym eksploracyjną analizę zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia ekspozycji na lek (ang. <i>exposure-response analysis</i>); parametry farmakokinetyczne wyznaczano po podaniu leków anty-HER2 w 7 cyklu leczenia systemowego, a skuteczność i bezpieczeństwo – po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle terapii anty-HER2) i operacyjnego przez wszystkie pacjentki;</li> <li><i>Im 2021</i>: zaktualizowaną ocenę bezpieczeństwa (+12 mies. względem analizy głównej) leczenia neoadiuwantowego, adiuwantowego i ogółem.</li> </ul>		
Oszacowanie wielkości próby	Minimalną liczebność próby oszacowano na 260 pacjentów (min. 130 na grupę), przy założeniu mocy $\geq 80\%$ wykazania <i>non-inferiority</i> dla głównego punktu końcowego w ocenie farmakokinetyki ( $C_{trough}$ pertuzumabu w 7 cyklu leczenia), przy założeniu dopuszczalnej, nieznaczącej klinicznie różnicy (ang. <i>non-inferiority margin</i> ) pomiędzy średnimi w grupach o 5%; planowaną liczebność próby zwiększono jednak ponad wyliczone minimum, do 500 pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej precyzji oszacowań także w ocenie skuteczności (pCR) i bezpieczeństwa.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wniosek o niepogorszonej (<i>non-inferior</i>) wartości <math>C_{trough}</math> pertuzumabu w 7 cyklu leczenia (I-rzędowy punkt końcowy badania) wyprowadzono, jeżeli dolna granica 90% CI wokół ilorazu średnich geometrycznych (GMR) w grupie SC-FDC-PH do IV-P+H wynosiła 0,8 lub więcej. To samo kryterium zastosowano w odniesieniu do <math>C_{trough}</math> trastuzumabu w 7 cyklu leczenia (II-rzędowy punkt końcowy badania). Zgodnie z przyjętą hierarchią testowania hipotez, formalną ocenę statystyczną wobec <math>C_{trough}</math> trastuzumabu w 7 cyklu leczenia stosowano wyłącznie w przypadku nieodrzućenia hipotezy <i>non-inferiority</i> wobec <math>C_{trough}</math> pertuzumabu w 7 cyklu leczenia. Przyjęto poziom istotności statystycznej = 5%, dla hipotez jednostronnych.</li> <li>Skuteczność i bezpieczeństwo analizowano metodami statystyk opisowych. Dla pCR oszacowano odsetki odpowiedzi w obu grupach oraz różnicę odsetków (MD) z 95% CI; przedziały ufności wyznaczono metodą Haucka-Andersona.</li> </ul>		
Punkty końcowe (dostępne wyniki)	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (<math>C_{trough}</math> pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testów statystycznych]:</b></p>		

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)

- minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy ( $C_{trough}$  trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8).

**Drugorzędowe punkty końcowe nieuwzględnione w hierarchii testów statystycznych]:**

- całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. *total pathological complete response*);
- odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa);
- bezpieczeństwo.

**Punkty końcowe analiz eksploracyjnych [wszystkie poniższe oceniano w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)]:**

- maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy ( $C_{max}$  pertuzumabu);
- czas do osiągnięcia  $C_{max}$  pertuzumabu ( $T_{max}$  pertuzumabu);
- pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 ( $AUC_{0-21}$  pertuzumabu);
- maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy ( $C_{max}$  trastuzumabu);
- czas do osiągnięcia  $C_{max}$  trastuzumabu ( $T_{max}$  trastuzumabu);
- pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 ( $AUC_{0-21}$  trastuzumabu).

**Interwencja i komparatory**

**Leczenie anty-HER2** neoadiuwant-adiuwant (wyniki dla skuteczności i farmakokinetyki dostępne tylko z etapu neoadiuwantowego) jedną z dwóch postaci terapii pertuzumab + trastuzumab (4 cykle w leczeniu neoadiuwantowym, tj. 5–8 cykle systemowego leczenia neoadiuwantowego i 14 cykli w leczeniu adiuwantowym):

- **Interwencja (grupa SC-FDC-PH):** terapia prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych; dawkowanie (pertuzumab/trastuzumab): 1600/600 mg – dawka nasycająca, 600/600 mg – dawki podtrzymujące, co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni.
- **Kontrola (grupa IV-P+H):** terapia prowadzona z zastosowaniem odrębnych preparatów do wlewnożylnych; dawkowanie (pertuzumab + trastuzumab): 840 mg + 8 mg/kg – dawka nasycająca i 420 mg + 6 mg/kg – dawki podtrzymujące; w etapie adiuwantowym możliwość zamiany trastuzumabu IV na trastuzumab SC w krajach, w których postać SC jest stosowana rutynowo.

Nie dopuszczano modyfikacji dawki leków anty-HER2, a konieczność wstrzymania terapii anty-HER2 na okres przekraczający 2 cykle powodowało wycofanie pacjentki z leczenia w badaniu. Dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. *re-loading dose*), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił  $\geq 6$  tygodni.

**Chemioterapia:** wg wyboru lekarza przed randomizacją, przedoperacyjnie, jeden z dwóch schematów opartych na antracyklinach i taksanach:

- ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12 [doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup>, paklitaksel: 80 mg/m<sup>2</sup> +/- G-CSF<sup>^</sup>];
- AC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid: 600 mg/m<sup>2</sup>, docetaksel: 75 mg/m<sup>2</sup> → 100 mg/m<sup>2</sup> (eskalacja dawki do 100 mg/m<sup>2</sup> – o ile większa dawka była tolerowana)]

Czas trwania CTH: pierwsze 4 cykle (sama CTH) – 8-12 tyg., następnie taksan + leczenie anty-HER2 – 12 tygodni (łącznie: 20–24 tyg.).

**Leczenie chirurgiczne:** amputacja piersi lub leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś – zgodnie z rutynową praktyką kliniczną; po ukończeniu 8 cykli leczenia neoadiuwantowego, lecz nie wcześniej niż 14 dni od podania ostatniej dawki.

**Inne terapie raka piersi:** pooperacyjnie hormonoterapia (HT) – u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi, zgodnie z miejscową praktyką i radioterapia – jeśli wskazana, stosowana w trakcie adiuwantowej terapii anty-HER2 i HT.

**Inne terapie – dozwolone:** antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>, określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe leki stosowane w premedykacji przed neoadiuwantową CTH (w tym kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, czynniki wzrostu (np. G-CSF), przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)

zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, bisfosfoniany (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych.

**Inne terapie – niedozwolone:** terapie eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania); inne terapie onkologiczne ukierunkowane molekularnie (np. lapatynib, neratynib); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym (w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty).

**Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:** zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza, z wyjątkiem następujących (w przypadku których postępowanie zostało określone protokołem) – postępowanie w przypadku wystąpienia: objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory i/lub spadku LVEF, nadwrażliwości/anafilaksji i reakcji związanych z podaniem (wstrzyknięciem lub wlewem) lub toksyczności związanej z inhibicją EGFR (biegunka, reakcje skórne, zapalenie śluzówki).

**Postępowanie w przypadku toksyczności:**

- **Ogółem:** w przypadku konieczności opóźnienia podania któregośkolwiek z leków o 1 dzień lub dłużej, podania pozostałych leków również powinny zostać opóźnione o ten sam okres.
- **Leczenie anty-HER2:** zmiana dawek niedozwolona; w przypadku konieczności wstrzymania terapii na okres >2 cykli (>9 tyg. pomiędzy dawkami) lub konieczności całkowitego przerwania leczenia z powodu toksyczności związanej z leczeniem pacjentka musiała zostać wycofana z badania, natomiast pozostawała w obserwacji (obserwacja po zakończeniu leczenia w badaniu) i kontynuowała leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza.
- **Chemioterapia:** przerwanie stosowania CTH z powodu toksyczności nie było związane z koniecznością wycofania z badania; w takich przypadkach możliwe było przyspieszenie leczenia chirurgicznego, a leczenie anty-HER2 było kontynuowane, zgodnie z planem, do maksymalnie 18 cykli. Opóźnienie i modyfikacja dawek chemioterapii opartej na antracyklinach (ddAC i AC) była dozwolona, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowanych leków i miejscową praktyką. Zasady opóźniania i modyfikacji dawek taksanów opisano szczegółowo w protokole badania.

**Populacja**

**Kryteria włączenia**

- kobiety i mężczyźni w wieku  $\geq 18$  lat
- rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierzonego histologicznie), HER2-dodatniego (status HER2-dodatni (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17  $\geq 2$ ) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, określony na podst. biopsji gruczołu piersiowego, wykonanej przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku chorych z guzem wielogniskowym wymagane odnoszące się do potwierdzenia statusu HER2-dodatniego odnosiły się do co najmniej jednego ogniska)
- rak miejscowo zaawansowany, zapalny (pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruboigłowej) lub wczesny (stadium II–IIIc, tj. T2–T4 przy dowolnym N lub dowolne T przy N1–3, M0), jednostronny
- guz pierwotny >2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne (w ocenie klinicznej lub radiologicznej; zajęcie węzłów chłonnych potwierdzone badaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym)
- znany stan receptorów hormonalnych (potwierdzony centralnie, „dodatni” – określony jako znany–ER-dodatni lub znany–PgR-dodatni albo „ujemny” – znany–ER-ujemny i znany PgR-ujemny)
- ECOG  $\leq 1$
- zdolność do przestrzegania protokołu badania
- zgoda na poddanie się amputacji piersi lub leczeniu chirurgicznemu oszczędzającemu piersz po leczeniu neoadiuwantowym

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)

- LVEF  $\geq 55\%$  w badaniu ECHO lub MUGA
- brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania

#### Kryteria wykluczenia

- rak piersi przerzutowy (stadium IV)
- wielośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie
- obustronny rak piersi
- inwazyjny rak piersi w wywiadzie
- wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna
- ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi
- upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita  $>1,25 \times \text{GGN}^{\wedge\wedge}$ , AST i/lub ALT  $>1,25 \times \text{GGN}$ , albuminy  $<25 \text{ g/l}$ ), nerek (kreatynina  $>1,5 \times \text{GLN}$ ) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii  $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ , płytki  $<100 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobina  $<9 \text{ g/dl}$ )
- inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków in situ
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji (ITT)	Wiek [lata], mediana (IQR)	Masa ciała [kg], mediana (IQR)	Rasa biała, n (%)	Stopień zaawansowania klinicznego przy rozpoznaniu, n (%)	Ujemny stan receptorów hormonalnych, n (%)
SC-FDC-PH (N = 248)	52,0 (44,0; 58,5)	65,0 (58,0; 77,1)	165 (67%)	II-III A: 196 (79%) III B-III C: 52 (21%)	96 (39%)
IV-P+H (N = 252)	49,0 (42,0; 58,0)	66,0 (57,0; 76,6)	164 (65%)	II-III A: 202 (80%) III B-III C: 50 (20%)	97 (38%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Grupy SC-FDC-PH i IV-P+H były zrównoważone pod względem cech demograficznych, jak i charakterystyki guza, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji <i>per protocol</i> analizy farmakokinetycznej. Autorzy publikacji zwracają uwagę na pewne różnice pomiędzy grupami, które mogą wpływać na wnioski z analizy podgrup: u chorych rasy azjatyckiej zdecydowanie częściej stosowano schemat AC→docetaksel niż ddAC→paklitaksel (odpowiednio 40% vs 1% tej podgrupy), a nieco częściej – u chorych po menopauzie (53% vs 41%); z kolei wśród chorych z otyłością schemat AC→docetaksel stosowany był nieco rzadziej niż ddAC→paklitaksel (17% vs 25%).				
Przeptyw chorych, n (%)	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny farmakokinetycznej ( <i>per-protocol</i> )	Ukończony etap leczenia neoadiuwantowego	Przeprowadzone leczenie chirurgiczne	Trwające leczenie adiuwantowe
SC-FDC-PH	248 (100%)	206 (83,1%)	234 (94,4%)	234 (94,4%)	228 (91,9%)
IV-P+H	252 (100%)	203 (80,6%)	242 (96%)	239 (94,8%)	229 (90,9%)

### Wyniki

#### ANALIZA GŁÓWNA – LECZENIE NEOADIUWANTOWE (*Tan 2021*)

**Analiza profilu farmakokinetycznego** (ocena w 7 cyklu, przed dawką w cyklu 8, SC-FDC-PH vs IV-P+H, N = 206 vs 203)

- $C_{\text{trough}}$  [ $\mu\text{g/ml}$ ] pertuzumabu: GM (%CV) = 88,7 (33,6) vs 72,4 (34,1); GMR (90% CI) = 1,22 (1,14 ; 1,31);
- $C_{\text{trough}}$  [ $\mu\text{g/ml}$ ] trastuzumabu: GM (%CV) = 57,5 (37,0) vs 43,2 (34,7); GMR (90% CI) = 1,33 (1,24 ; 1,43);
- $AUC_{0-21}$  [ $\mu\text{g/ml/dzień}$ ] pertuzumabu: GM (%CV) = 2440 (26,2) vs 2440 (24,2); GMR (90% CI) = 1,00 (0,96 ; 1,05);

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

**FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)**

- AUC<sub>0-21</sub> [µg/ml/dzień] trastuzumabu: GM (%CV) = 1690 (406) vs 1640 (24,0); GMR (90% CI) = 1,04 (0,99 ; 1,09).

Dla wszystkich podanych GMR dolna granica 90% CI ≥ 0,8, co oznacza co odpowiada nieprzekroczeniu predefiniowanej wartości *non-inferiority margin*, tj. dopuszczalnej różnicy pomiędzy średnimi w grupach = 5%.

**Analiza skuteczności** (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- pCR, n/N (%) [95% CI]: 148/248 (59,7%) [53,3; 65,8] vs 150/252 (59,5%) [53,2; 65,6]; MD = 0,15 (95% CI: -8,67; 8,97) p.p.;
- odpowiedź kliniczna, n/N (%): 206/248 (83,1%) vs 215/252 (85,3%).

**Analiza bezpieczeństwa** (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 251/252 (99,6%);
- ≥1 AE związane z którymkolwiek z badanych leków, n/N (%): 247/248 (99,6%) vs 245/252 (97,2%);
- ≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 164/248 (66,1%) vs 166/252 (65,9%);
- biegunka związana z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 76/248 (30,6%) vs 82/252 (32,5%);
- ≥1AE związane z chemioterapią, n/N (%): 246/248 (99,2%) vs 245/252 (97,2%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 121/248 (48,8%) vs 133/252 (52,8%);
- ≥1 ciężkie AE, n/N (%): 40/248 (16,1%) vs 45/252 (17,9%);
- ≥1 ciężkie AE związane z którymkolwiek z badanych leków, n/N (%): 26/248 (10,5%) vs 25/252 (9,9%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1/248 (0,4%) vs 1/252 (0,4%);
- I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 0/252 (0,0%);
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 4/248 (1,6%) vs 9/252 (3,6%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 6+/248 (2,4%) vs 7/252 (2,8%);
- reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2, n/N (%): 3/248 (1,2%) vs 26/252 (10,3%);
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia), n/N (%): 32/248 (12,9%) vs 0/252 (0%).

**ANALIZA ZAKTUALIZOWANIA – LECZENIE NEOADIUWANTOWE, ADIUWANTOWE I OGÓŁEM (*Im 2021*)**

**Analiza bezpieczeństwa – neoadiuwant** (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 249/252 (98,8%);
- ≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 144/248 (58,1%) vs 152/252 (60,3%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 124/248 (50,0%) vs 131/252 (52,0%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 25/248 (10,1%) vs 29/252 (11,5%);
- ≥1 ciężkie AE, n/N (%): 39/248 (15,7%) vs 43/252 (17,1%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1/248 (0,4%) vs 1/252 (0,4%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 6/248 (2,4%) vs 5/252 (2,0%);
- ≥1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu, n/N (%): 204/248 (82,3%) vs 203/252 (80,6%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, n/N (%): 24/248 (9,7%) vs 32/252 (12,7%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥3, n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 3/252 (1,2%).

**Analiza bezpieczeństwa – adiuwant** (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 221/248 (89,1%) vs 218/252 (86,5%);
- ≥1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 149/248 (60,1%) vs 118/252 (46,8%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 28/248 (11,3%) vs 37/252 (14,7%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 9/248 (3,6%) vs 15/252 (6,0%);
- ≥1 ciężkie AE, n/N (%): 10/248 (4,0%) vs 8/252 (3,2%);

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)

- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1<sup>^</sup>/248 (0,4%) vs 1<sup>^^</sup>/252 (0,4%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 5/248 (2,0%) vs 9/252 (3,6%);
- ≥1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu, n/N (%): 111/248 (44,8%) vs 116/252 (46,0%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, n/N (%): 43/248 (17,3%) vs 12/252 (4,8%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥3, n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 0/252 (0,0%).

#### Analiza bezpieczeństwa – ogółem (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 251/252 (99,6%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 188/248 (75,8%) vs 183/252 (72,6%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 133/248 (53,6%) vs 149/252 (59,1%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 31/248 (12,5%) vs 42/252 (16,7%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 47/248 (19,0%) vs 50/252 (19,8%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 2/252 (0,8%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 12/248 (4,8%) vs 15/252 (6,0%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 220/248 (88,7%) vs 216/252 (85,7%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 55/248 (22,2%) vs 39/252 (15,5%);
- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 3/252 (1,2%).

#### Uwagi

- analiza skuteczności:
  - została przeprowadzona w populacji ITT, obejmującej wszystkie pacjentki poddane procedurze randomizacji;
  - ocena po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego, obejmującego ok. 20–24 tygodni, w zależności od stosowanego schematu CTH (w tym 12 tyg., tj. 4 cykle leczenia anty-HER2) [dane dotychczas opublikowane, badanie w toku];
- główna analiza farmakokinetyczna:
  - została przeprowadzona w populacji wszystkich włączonych chorych, którzy spełnili określone protokołem kryteria analizy farmakokinetycznej – wykluczano pacjentki, w przypadku których stwierdzono: brak próbki do oceny  $C_{trough}$  w cyklu 7 (przed 8 dawką), pobranie wspomnianej próbki o ≥2 dni za wcześnie lub za późno w stosunku do zaplanowanego dnia pobrania, tj. dnia 21 (próbka pobrana przed dniem 19 lub po dniu 23), podanie dawki różniące się od zaplanowanej o >20% w ramach 3 cykli (od cyklu 5), opóźnienie podania dawki o >7 dni, podanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w inną okolicę ciała niż udo, próbki pobrane przed 8 lub po 8 dawce zostały pobrane w sytuacji zamiany interwencji na podanie dożylnie lub wystąpił błąd testu, który mógł mieć wpływ na wynik pomiaru  $C_{trough}$ ;
  - ocena po 7. cyklu leczenia systemowego (3. leczenia anty-HER2, faza neoadiuwant);
- analiza bezpieczeństwa:
  - została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentek, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku, tj. chemioterapii, leków Perjeta lub Herceptin IV lub Herceptin SC lub produktu złożonego SC-FDC-PH;
  - ocena po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego, obejmującego ok. 20–24 tygodni, w zależności od stosowanego schematu CTH (w tym 12 tyg., tj. 4 cykle leczenia anty-HER2) – publikacja pełnotekstowa *Tan 2021* oraz analiza zaktualizowana, po dodatkowych 12 mies., obejmująca cały okres leczenia (neoadiuwant + adiuwant) – poster konferencyjny *Im 2021*;
- definicja całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – *pathological complete response*; nazwa punktu końcowego w publikacji: tpCR – ang. *total pathological complete response*): eradykacja inwazyjnego raka w piersi (brak inwazyjnej choroby resztkowej, dopuszczalna obecność raka *in situ*) i węzłach chłonnych, zgodnie z wynikiem oceny patologicznej (ocena miejscowa w ośrodku) materiału operacyjnego (ypT0/is, ypN0), z oceną mikroskopową, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) dotyczących oceny pCR w badaniach klinicznych; wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów (95% CI) z odpowiedzią patologiczną spełniającą kryteria pCR;

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021*; poster konferencyjny: *Im 2021*)

- ocena odpowiedzi klinicznej: u chorych z guzem o wyjściowej średnicy >2 cm odpowiedź kliniczną sklasyfikowano jako „całkowitą odpowiedź”, „częściową odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”, a u chorych z mniejszymi guzami (zakwalifikowanymi do badania z uwagi na dodatni stan węzłów chłonnych) – jako „całkowitą odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”; zgodnie z rutynową, lokalną praktyką, na podstawie badania fizykalnego lub (dodatkowo) mammografii lub USG. Ocena odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana w okresie leczenia neoadiuwantowego, przed każdym kolejnym cyklem terapii systemowej oraz – dodatkowo – przed leczeniem chirurgicznym (badanie fizykalne i mammografia). Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia odpowiedzi klinicznej (całkowitej lub częściowej)
- ocena bezpieczeństwa:
  - wg stopnia nasilenia i ciężkości zdarzeń: częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. *adverse events*), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious AEs*) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (*US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4. Oceny dokonywano w sposób ciągły, do momentu ukończenia lub przerwania leczenia;
  - bezpieczeństwo kardiologiczne: wyróżniono pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego (ang. *primary cardiac safety endpoints*) – wystąpienie objawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej (tj. niewydolności serca) w stopniu NYHA III lub IV oraz spadku LVEF o  $\geq 10$  punktów procentowych (p.p.) względem poziomu wyjściowego, do bezwzględnej wartości LVEF <50% lub zgonu sercowego; oraz drugorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego (ang. *secondary cardiac safety endpoints*) – wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o  $\geq 10$  p.p. do bezwzględnej wartości LVEF <50%, potwierdzony w drugiej ocenie;
  - immunogenność: raportowano częstość pojawiania się w trakcie leczenia lub do 30 dni od zakończenia leczenia (ang. *treatment-emergent*) przeciwciał skierowanych przeciwko zastosowanym lekom – pertuzumabowi i trastuzumabowi oraz przeciwko rHuPH. Przeprowadzono także eksploracyjną analizę potencjalnego wpływu występowania przeciwciał na farmakokinetykę ( $C_{trough}$  w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem) stosowania ocenianej interwencji.
- Punkty końcowe badania, które nie zostały jeszcze ocenione (badanie w toku; planowana ocena: po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę): iDFS – przeżycie bez wznowy inwazyjnej, iDFS wg poszerzonej definicji (STEEP), EFS – przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą, OS – przeżycie całkowite.

\* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

Tabela 74. Charakterystyka badania PHranceSCa.

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (*O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie <i>cross-over</i> .		
<b>Zaślepienie</b>	Nie		
<b>Skala Jadad</b>	3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	39 (16 krajów)	<b>Sponsor</b>	<i>F Hoffmann-La Roche</i>
<b>Okres obserwacji</b>	<p><u>Planowany</u>: okres leczenia (faza <i>cross-over</i>: 6 cykli leczenia adiuwantowego + faza kontynuacji leczenia adiuwantowego – do 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą <i>cross-over</i>) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).</p> <p><u>Dostępne wyniki</u> obejmują analizę <i>interim</i> oraz analizę główną oceny drogi podania i bezpieczeństwa, dokonaną po ukończeniu leczenia w fazie <i>cross-over</i> przez ostatnią pacjentkę.</p>		

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

## PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PH względem IV-P+H] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PH, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych, które nie udzieliły odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania min. 140 pacjentek.
<b>Analiza statystyczna</b>	Stosowano wyłącznie statystyki opisowe. Wynik oceny I-rzędowego punktu końcowego badania (odsetek chorych deklaruujących preferencję postaci SC-FDC-PH w odpowiedzi na pyt. 1 kwestionariusza PPQ) wyrażono jako liczbę i odsetek pacjentek, z 95% CI (dwumianowy przedział ufności dla proporcji, wyznaczony metodą Cloppera-Pearsona).
<b>Punkty końcowe (dostępne wyniki)</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych wskazujących SC-FDC-PH jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ);</li> <li>wybór terapii do kontynuacji leczenia adiuwantowego;</li> <li>wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ);</li> <li>ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ);</li> <li>wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i>);</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

## Interwencja i komparatory

**Leczenie anty-HER2** adiuwantowe (wcześniej – poza protokołem, tj. przed włączeniem do badania: neoadiuwant pertuzumab + trastuzumab + CTH oraz radykalne leczenie chirurgiczne), dwoma postaciami postaci terapii pertuzumab + trastuzumab:

- Interwencja (okres leczenia SC-FDC-PH w randomizowanej fazie cross-over: 3 cykle):** terapia prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych; dawkowanie (pertuzumab/trastuzumab): 1600/600 mg – dawka nasycająca [jeśli wymagana], 600/600 mg – dawki podtrzymujące, co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni.
- Kontrola (okres leczenia IV-P+H w randomizowanej fazie cross-over: 3 cykle):** terapia prowadzona z zastosowaniem odrębnych preparatów do wlewów dożylnych; dawkowanie (pertuzumab + trastuzumab): 840 mg + 8 mg/kg – dawka nasycająca [jeśli wymagana] i 420 mg + 6 mg/kg – dawki podtrzymujące.

Dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. *re-loading dose*), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił  $\geq 6$  tygodni.

Leczenie anty-HER2 w fazie *cross-over* badania stosowano w sekwencji zgodnej z wynikiem randomizacji do grup:

- Grupa A: IV-P+H (cykl 1-3) → SC-FDC-PH (cykl 4-6);
- Grupa B: SC-FDC-PH (cykl 1-3) → IV-P+H (cykl 4-6).

**Faza kontynuacji leczenia:** pozostałe cykle leczenia adiuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*), podawano zgodnie z wyborem pacjentki, w postaci SC-FDC-PH lub IV-P+H. W przypadku wystąpienia nietolerancji postaci terapii wybranej przez pacjentkę do kontynuacji możliwa była zmiana na drugą z postaci, pod warunkiem otrzymania przez badacza zgody monitora badania.

**Chemioterapia:** standardowa neoadiuwantowa CTH, zakończona przed włączeniem do badania.

**Leczenie chirurgiczne:** Standardowe leczenie chirurgiczne z założeniem doszczętnym, przeprowadzone przed włączeniem do badania.

**Inne terapie raka piersi:** pooperacyjnie dozwolone było stosowanie hormonoterapii i/lub radioterapii, odpowiednio do wskazań.



PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

**Inne terapie – dozwolone:** antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>, określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, leki modyfikujące metabolizm kostny (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wtycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych

**Inne terapie – niedozwolone:** terapie/leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; inne terapie onkologiczne (z wyjątkiem dozwolonych: adiuwantowej HT i RTH oraz leczenia modyfikującego metabolizm kostny); regularne leczenie systemowymi steroidami (z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni); antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym (w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty).

**Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:** zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza.

#### **Postępowanie w przypadku toksyczności:**

- **Leczenie anty-HER2:** zmiana dawek niedozwolona (z wyjątkiem modyfikacji dawki trastuzumabu IV w przypadku zmiany masy ciała); dozwolone opóźnienie podania dawki dozwolone o maksymalnie 6 tyg. (do 9 tyg. odstępu pomiędzy dawkami); wstrzymanie terapii na okres >2 cykli (z powodu toksyczności) powodowało wykluczenie z badania (o ile wznowienie leczenia nie zostało zaakceptowane przez monitora klinicznego badania); w przypadku wstrzymania leczenia z powodów innych niż toksyczność akceptowalny okres wstrzymania leczenia był ustalany przez badacza i monitora badania; pacjentki wycofane z badania kontynuowały leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza i rozpoczęły udział w fazie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu.

#### **Populacja**

##### **Kryteria włączenia**

- kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat
- rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierzonego histologicznie), HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥2, ocena lokalna)
- rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny
- ukończenie leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem (w leczeniu neoadiuwantowym dopuszczalne było wyłącznie stosowanie oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab – Perjeta i trastuzumab – Herceptin IV lub Herceptin SC; nie było dozwolone stosowanie produktów biopodobnych; liczba cykli leczenia anty-HER2 podawana w okresie przedoperacyjnym nie była określona protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki) oraz chemioterapii neoadiuwantowej (schemat chemioterapii neoadiuwantowej nie był określony protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki), a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adiuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego
- znany stan receptorów hormonalnych (ocena lokalna, stan „dodatni” – ER-dodatni lub PgR-dodatni albo „ujemny” – ER-ujemny i PgR-ujemny)
- ECOG 0 lub 1
- brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego po leczeniu chirurgicznym (w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów wymagano wykluczenia ich występowania badaniem radiologicznym, wg lokalnej praktyki)

## PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

- stan zagojenia rany po leczeniu chirurgicznym raka piersi odpowiedni do rozpoczęcia systemowego leczenia adiuwantowego w okresie  $\leq 9$  tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego
- brak planu podawania chemioterapii adiuwantowej (nie dotyczy hormonoterapii)
- LVEF  $\geq 55\%$  w badaniu ECHO lub MUGA
- brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania

**Kryteria wykluczenia**

- rak piersi przerzutowy (stadium IV)
- wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi
- ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi
- komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie
- upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita  $>1,25 \times \text{GGN}$  [u chorych z zespołem Gilberta dopuszczano poziom do  $2 \times \text{GGN}$ ], AST i/lub ALT  $>1,25 \times \text{GGN}$ , albuminy  $<25 \text{ g/l}$ ), nerek (kreatynina  $>1,5 \times \text{GLN}$ ) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii  $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ , płytki  $<100 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobina  $<9 \text{ g/dl}$ )
- inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie (w okresie 5 lat do włączenia do badania), z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków *in situ*, lub raka macicy w stadium I
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji (ITT)	Wiek [lata], średnia (SD)	Masa ciała [kg], średnia (SD)	Rasa biała, n (%)	Ujemny stan receptorów hormonalnych, n (%)	Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe: pCR, n (%)
IV-P+H→SC-FDC-PH (N = 80)	49,4 (11,6)	67,36 (12,08)	62 (77,5%)	27 (33,8%)	52 (65,0%)
SC-FDC-PH→IV-P+H (N = 80)	48,2 (12,1)	70,21 (14,15)	67 (83,8%)	29 (36,3%)	50 (62,5%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Pacjentki, które fazę <i>cross-over</i> rozpoczynały od leczenia IV-P+H (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adiuwantowe od terapii SC-FDC-PH (grupa B), z wyjątkiem niższych w grupie A vs B odsetków chorych rasy białej i chorych, które otrzymały przedoperacyjnie $<4$ cykli leczenia anty-HER2 (odpowiednio 77,5% vs 84% oraz 6,3% vs 12,5%). Odsetek chorych, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadiuwantowym był w obu grupach zbliżony.				
<b>Przebieg chorych, n (%)</b>	Randomizacja, rozpoczęcie leczenia (populacja ITT)	Ukończenie fazy <i>cross-over</i> (cykle 1–6)	Ukończenie fazy kontynuacji leczenia (cykle 7–18)	Ukończenie okresu obserwacji po leczeniu (do 3 lat)	
IV-P+H→SC-FDC-PH	80 (100%)	80 (100%)	34 (42,5%)	0 (0%)	
SC-FDC-PH→IV-P+H	80 (100%)	80 (100%)	36 (45,0%)	0 (0%)	

**Wyniki****Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (wyniki w całej badanej próbie, faza *cross-over*)**

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

**PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)**

- PPQ 1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?” – postać SC, postać IV, brak preferencji; n\*/N (%) [95% CI]: 136/160 (85,0%) [78,51; 90,15], 22/160 (13,8%) [0,000000; 999999], 2/160 (1,3%) [0,000000; 999999];
- PPQ 2: Określenie siły preferencji wobec drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1; n\*/N (%):
  - postać SC preferowana bardzo silnie + dość silnie: 92/136 (67,6%) + 34/136 (25,0%);
  - postać IV preferowana bardzo silnie + dość silnie: 12/22 (54,5%) + 2/22 (9,1%);
- PPQ 3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania – 2 najczęściej wskazywane odpowiedzi; n\*/N (%):
  - preferowania postać SC: krótszy czas przebywania w ośrodku [119/282 (42,2%)], większy komfort w czasie podawania leku [73/282 (25,9%)];
  - preferowania postać IV: większy komfort w czasie podawania leku [14/42 (33,3%)], mniejszy ból w miejscu podania [11/42 (26,2%)];
- wybór terapii do kontynuacji leczenia adiuwantowego po fazie *cross-over* – podanie SC, podanie IV; n\*/N (%): 86,9%, 13,1%;
- wpływ drogi podania na jakość życia (TASQ 1–8 i 12) – SC-FDC-PH vs IV-P+H; średnia (SD) [n = 160]:
  - zadowolenie z leczenia: 87,7 (17,5) vs 64,3 (23,6);
  - wpływ na funkcjonowanie fizyczne: 81,3 (15,4) vs 86,5 (14,8);
  - wpływ na funkcjonowanie psychiczne: 4,6 (0,7) vs 3,8 (1,2);
  - wpływ na aktywności życia codziennego: 3,9 (1,0) vs 2,3 (0,9);
  - komfort leczenia: 90,0 (13,8) vs 56,8 (26,0);
- TASQ 1: „Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?” – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - bardzo zadowolona: 41/160 (25,6%) vs 92/160 (57,5%);
  - zadowolona: 67/160 (41,9%) vs 49/160 (30,6%);
- TASQ 5: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy czuły się ograniczone podczas podania leku – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - zupełnie nie: 114/160 (71,3%) vs 55/160 (34,4%)
  - trochę tak: 3/160 (1,9%) vs 29/160 (18,1%)
  - dość ograniczona: 5/160 (3,1%) vs 19/160 (11,9%)
- TASQ 8: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy w związku z podaniem leku tracą lub zyskują czas na inne sprawy – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - Tracę dużo czasu: 1/160 (0,6%) vs 34/160 (21,3%)
  - Tracę trochę czasu: 13/160 (8,1%) vs 63/160 (39,4%)
  - Zyskuję trochę czasu: 42/160 (26,3%) vs 3/160 (1,9%)
  - Zyskuję dużo czasu: 55/160 (34,4%) vs 4/160 (2,5%)
- TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - „Tak, miałam wystarczająco dużo czasu”: 144/160 (90,0%) vs 132/160 (82,5%);
- TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - tak: 21/160 (13,1%) vs 32/160 (20,0%);
  - nie: 136/160 (85,0%) vs 127/160 (79,4%);
- TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n\*/N (%):
  - podanie IV: 15/160 (9,4%) vs 19/160 (11,9%);
  - podanie SC: 132/160 (82,5%) vs 113/160 (70,6%).

**PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)**

- wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*): brak danych liczbowych (wykres); wg autorów publikacji średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami

**Ocena drogi podania z perspektywy personelu medycznego (HCPQ)**

- Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego, ocena w każdym cyklu fazy *cross-over* (1–6) – SC-FDC-PH vs IV-P+H; zakres median [min.]:
  - czas zakładania dostępu żylnego (jeśli wymagane było założenie nowego dostępu): nd. vs 3–42;
  - czas podawania leków: 7-8 vs 60–150;
  - czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym: 33–50 vs 130–300;
  - czas przygotowywania leków do podania (w pokoju przygotowywania leków): 5,0 vs 15,0–20,0;
- „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:” [gabinet zabiegowy] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n\*/N (%):
  - „pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewow”: 34/159 (21,4%) + 36/159 (22,6%);
  - „droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia”: 45/159 (28,3%) + 72/159 (45,3%);
  - „więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewow”: 48/159 (30,2%) + 59/159 (37,1%);
  - „kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewow uległaby skróceniu”: 44/159 (27,7%) + 56/159 (35,2%);
  - „zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala”: 24/159 (15,1%) + 31/159 (19,5%);
  - „czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający”: 51/159 (32,1%) + 62/159 (39,0%);
  - „personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój”: 34/159 (21,4%) + 50/159 (31,4%);
  - „personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P”: 32/159 (20,1%) + 48/159 (30,2%);
  - „pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku”: 40/159 (25,2%) + 96/159 (60,4%);
  - „podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki”: 39/159 (24,5%) + 80/159 (50,3%);
- „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:” [pokój przygotowywania leków] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n\*/N (%):
  - „zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece”: 46/160 (28,8%) + 81/160 (50,6%);
  - „czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu”: 29/160 (18,1%) + 74/160 (46,3%);
  - „postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami”: 42/160 (26,3%) + 78/160 (48,8%);
  - „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu”: 37/160 (23,1%) + 90/160 (56,3%);
  - „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków”: 35/160 (21,9%) + 88/160 (55,0%);
  - „dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece”: 39/160 (24,4%) + 77/160 (48,1%);
  - „ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu”: 50/160 (31,3%) + 78/160 (48,8%);
- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:” [gabinet zabiegowy] – odp. „SC-FDC-PH”, „IV-P+H”; n\*/N (%):
  - najwygodniejsza dla pacjentki: 138/159 (86,8%), 6/159 (3,8%);
  - najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku: 126/159 (79,2%), 4/159 (2,5%);
  - zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania: 152/159 (95,6%), 0/159 (0%);

**PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)**

- o w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów: 137/159 (86,2%), 1/159 (0,6%);
- o preferowana przez pacjentki: 123/159 (77,4%), 10/159 (6,3%);
- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:” [pokój przygotowywania leków – odp. „SC-FDC-PH”, „IV-P+H”; n\*/N (%):
  - o zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku): 140/160 (87,5%), 1/160 (0,6%);
  - o wymagała najmniejszego zużycia zasobów w związku z przygotowaniem i podaniem leku, np. krótszy czas pracy pielęgniarki, niższe koszty placówki, wyposażenia, itp.: 139/160 (86,9%), 0/160 (0%);
- „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?”; n\*/N (%):
  - o zawsze: 107/159 (67,3%);
  - o czasami: 48/159 (30,2%).

**Analiza bezpieczeństwa (SC-FDC-PH vs IV-P+H; faza *cross-over*), n/N (%\*):**

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE): 120/160 (75,0%) vs 113/160 (70,6%);
- AEs prowadzące do zgonu: 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5: 4/160 (2,5%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem: 1/160 (0,6%) vs 1/160 (0,6%);
- AEs kardiologiczne (w tym spadek LVEF): 5/160 (3,1%) vs 3/160 (1,9%);
- ≥1 ciężkie AE: 2/160 (1,3%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥1 AE o podejrzanym związku z leczeniem: 58/160 (36,3%) vs 30/160 (18,8%);
- Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości: 3/160 (1,9%) vs 0/160 (0,0%);
- Reakcje związane z podaniem (ARR) ogółem: 38/160 (23,8%) vs 9/160 (5,6%);
- Reakcje związane z podaniem (ARR) w stopniu ≥3: 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- Zaburzenia czynności serca ogółem: 4/160 (2,5%) vs 5/160 (3,1%);
- Zaburzenia czynności serca w stopniu ≥3: 0/160 (0,0%) vs 1/160 (0,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) ogółem: 11/160 (6,9%) vs 25/160 (15,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) w stopniu ≥3: 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 36/160 (22,5%) vs 1/160 (0,6%);
- Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 3/160 (1,9%) vs 6/160 (3,8%);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu: 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥1 nieciężkie AE (występujące u ≥5% pacjentek w badaniu): 77/160 (48,1%) vs 57/160 (35,6%);
- Nieciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 36/160 (22,5%) vs 0/160 (0,0%).

**Uwagi**

- Poza publikacją (O'Shaughnessy 2021) do analizy włączono rekordy badania PHranceSCa z rejestrów badań klinicznych (EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112), z uwagi na zawarte w nich dodatkowe, bardziej precyzyjne informacje dotyczące metodyki badania i dodatkowe wyniki.
- Ocena drogi podania:
  - o została przeprowadzona wg reguły ITT z modyfikacją – ocenę punktów końcowych wymagających wypełnienia kwestionariuszy przeprowadzono w populacji chorych, które otrzymały po co najmniej 1 dawce SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* i odpowiedziały na co najmniej 1 pytanie kwestionariusza, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji;
  - o ocena w fazie porównawczej: po ukończeniu 6 cykli fazy *cross-over* (PPQ i wybór postaci leczenia do kontynuacji); po ukończeniu każdego z dwóch etapów fazy *cross-over*, tj. przed i po skrzyżowaniu grup (TASQ, HCPQ) lub po każdym cyklu leczenia w fazie *cross-over* (HCPQ – ocena czasochłonności procesu leczenia).
- Ocena bezpieczeństwa:

**PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (O'Shaughnessy 2021, EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112)**

- została przeprowadzona zgodnie z otrzymanym leczeniem;
- ocena w trakcie całego badania (faza *cross-over* i faza kontynuacji leczenia adiuwantowego);
- częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. *adverse events*), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious AEs*) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (*US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4,0. Oceny dokonowano w sposób ciągły, w fazie *cross-over* (cykle 1-6), jak i w fazie kontynuacji leczenia (cykl 7 i kolejne);
- predefiniowane zdarzenia niepożądane, które podlegały monitorowaniu zostały wyróżnione na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu i obejmowały: reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z podaniem (ARRs – *administration-related reactions*), zaburzenia czynności serca, biegunkę w stopniu  $\geq 3$ , wysypka/reakcje skórne, zapalenie błony śluzowej, śródmiąższową chorobę płuc (ILD – *interstitial lung disease*), neutropenię i gorączkę neutropeniczną, zdarzenia płucne mogące występować jako ARRy oraz zdarzenia związane z ciężką i u noworodków.
- Punkty końcowe badania, które nie zostały jeszcze ocenione (badanie w toku; planowana ocena: po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę): jakość życia (EORTC QLQ-C30), iDFS – przeżycie bez wznowy inwazyjnej, DDFS – przeżycie bez wznowy odległej, OS – przeżycie całkowite. W publikacji dostępne były wstępne wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (EORTC QLQ C30) – wyłącznie dla okresu leczenia, w zakresie wskaźnika *Global Health Status*.

\* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

## 13.8 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
<b>dr n. med. Marcin Kaczor</b>	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja analizy, wyszukiwanie, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań
<b>Anna Panasiuk</b>	wyszukiwanie, opis wyników wyszukiwania, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, analiza wyników, podsumowanie wyników, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA i URPL, badania w toku, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo, tabelaryczna charakterystyka włączonych badań
<b>Paulina Kowal</b>	opis skal i kwestionariuszy, korekta i formatowanie tekstu
<b>Mirosław Rolka</b>	dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA i URPL, korekta i formatowanie tekstu
<b>Rafał Wójcik</b>	ocena jakości analizy, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane).....	25
Tabela 2. Kryteria PICOS.....	26
Tabela 3. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	36
Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa.....	38
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa.....	39
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .....	40
Tabela 7. Kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	45
Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna prób w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	47
Tabela 9. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	51
Tabela 10. Definicja punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	55
Tabela 11. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	59
Tabela 12. Odpowiedź kliniczna na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	64
Tabela 13. Profil farmakokinetyczny ( $C_{trough}$ , $C_{max}$ , $T_{max}$ , $AUC_{0-21}$ ) pertuzumabu i trastuzumabu w 7 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	65
Tabela 14. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	68
Tabela 15. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza zaktualizowana ( <i>Im 2021</i> ) [cała terapia].....	70
Tabela 16. Bezpieczeństwo kardiologiczne – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant] i zaktualizowana ( <i>Im 2021</i> ) [cała terapia]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ).....	74
Tabela 17. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	75



Tabela 18. Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	75
Tabela 19. Reakcje związane z podaniem; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	77
Tabela 20. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	78
Tabela 21. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia żołądka i jelit; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	79
Tabela 22. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	80
Tabela 23. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia układu nerwowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	81
Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	81
Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	82
Tabela 26. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): badania diagnostyczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	83
Tabela 27. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	84
Tabela 28. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	84
Tabela 29. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	85
Tabela 30. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia naczyniowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	86
Tabela 31. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	86
Tabela 32. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia oka; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	87
Tabela 33. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	87
Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].	88

Tabela 35. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	88
Tabela 36. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	89
Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant]. ....	89
Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant]. ....	90
Tabela 39. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant]. ....	90
Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	91
Tabela 41. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 <sup>A</sup> ): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	91
Tabela 42. Najczęściej występujące ( $\geq 10\%$ w $\geq 1$ z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant]. ....	92
Tabela 43. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i> ) – analiza zaktualizowana ( <i>Im 2021</i> ) [cała terapia].....	95
Tabela 44. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę ( $C_{trough}$ w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej, ITT i <i>safety</i> ) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	97
Tabela 45. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. ....	99
Tabela 46. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6) [adiuwant]. ....	103
Tabela 47. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant]. ....	106
Tabela 48. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].....	108
Tabela 49. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant]. ....	109
Tabela 50. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].....	109

Tabela 51. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].....	110
Tabela 52. Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$ w fazie <i>cross-over</i> i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. .....	111
Tabela 53. Najczęściej występujące ( $\geq 5\%$ w fazie <i>cross-over</i> i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant]. .....	112
Tabela 54. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. .....	113
Tabela 55. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant]. .....	114
Tabela 56. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant].....	115
Tabela 57. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór terapii do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant].....	117
Tabela 58. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. .	118
Tabela 59. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. .....	119
Tabela 60. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant]. .....	122
Tabela 61. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant].....	124
Tabela 62. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant].....	127
Tabela 63. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant]. .....	129
Tabela 64. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant]. .....	130

Tabela 65. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> ) [adiuwant].....	131
Tabela 66. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych <sup>^</sup> oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu <sup>†</sup> . .....	134
Tabela 67. Badania w toku oceniające Phesgo. ....	148
Tabela 68. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia <i>Risk of Bias Cochrane Collaboration</i> . ....	179
Tabela 69. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	180
Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	191
Tabela 71. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	192
Tabela 72. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	192
Tabela 73. Charakterystyka badania FeDeriCa.....	193
Tabela 74. Charakterystyka badania PHranceSCa. ....	199

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H. ....	44
Wykres 3. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna ( <i>Tan 2021</i> ) [neoadiuwant].....	63

## 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-2/>
- APD Phesgo 2021** ██████████ i wsp. Phesgo® (pertuzumab/trastuzumab FDC) w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021.
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Herceptin** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Ostatnia aktualizacja w dniu 29.09.2021 r. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h145.htm>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 06.09.2021 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- ChPL Phesgo** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań. Ostatnia aktualizacja w dniu 03.08.2021 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>.  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- Ciruelos 2020** Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, Quiroga V, Antón A, Malón D, Chacón JI, Velasco M, Gonzalez-Cortijo L, Jolis L, Echarri MJ, Muñoz M, Pascual T, Amigo Y, Casas M, Carrasco E, Casas A. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020 Jul;29(4):e13253.
- 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.
- EMA 2021a** What are the risks associated with Phesgo?  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- EMA 2021b** Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- EPAR Herceptin SC 2013** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Herceptin. EMA/CHMP/751770/2012/corr1, 27 June 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**EPAR MabThera SC 2014** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Mabthera. EMA/CHMP/71722/2014, 23 January 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**EPAR Phesgo 2020** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Phesgo. EMA/CHMP/646782/2020, 12 November 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**EU CTR 2018-002153-30** Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results#resultContent>, wersja wyników nr v1, opublikowane w dniu 4 marca 2021 r.

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**FDA 2021a** USA Food & Drug Administration  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**FDA 2021b** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>

Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.

**Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.

**Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800.

**Gligorov 2017** Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, Al-Sakaff N, Lauer S, Shing M, Pivot X; SafeHer Study Group. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:237-246.

**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.

**Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

Phesgo®  
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania

- Im 2021** Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P.  
Abstrakt opublikowano w *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_2): S37-S47. 10.1016/annonc/annonc504.  
Poster dostępny online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-congress-2021/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer>  
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- Ismael 2012** Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):869-78.
- 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.
- 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 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NCT03674112** Rekord badania PHranceSCa w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03674112>  
Data ostatniego dostępu: 21.10.2021 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- O'Shaughnessy 2020a** O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *Annals of oncology* 2020; 31:S42.



- O'Shaughnessy 2020b** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Virtual ESMO Congress 2020. Prezentacja, dostępna online: <https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.eeb4fcc7-b0b5-43d5-9b9a-8f4445f7424f.qr.html?>  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2021 r.
- O'Shaughnessy 2021** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;152:223-232.
- Pivot 2017** Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, Moreau L, Extra JM, Lortholary A, Rivera P, Spaeth D, Attar-Rabia H, Benkanoun C, Dima-Martinez L, Esposito N, Gligorov J. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:230-236.
- Schneeweiss 2018** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;89:27-35.
- 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>
- Swain 2013** Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
- Swain 2018** Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, Colomer R, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C; BERENICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):646-653.
- Swain 2020** Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):519-530.
- Tan 2021** Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a

- randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(1):85-97
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 r.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585.
- Wang 2021** Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kågedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep;88(3):499-512. doi: 10.1007/s00280-021-04296-0. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021 Sep 24.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- WHO-UMC 2021** WHO Uppsala Monitoring Centre. *VigiAccess™*.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 26.10.2021 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.