



IGNORANTIA NOCET

Enhertu[®] (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 21.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

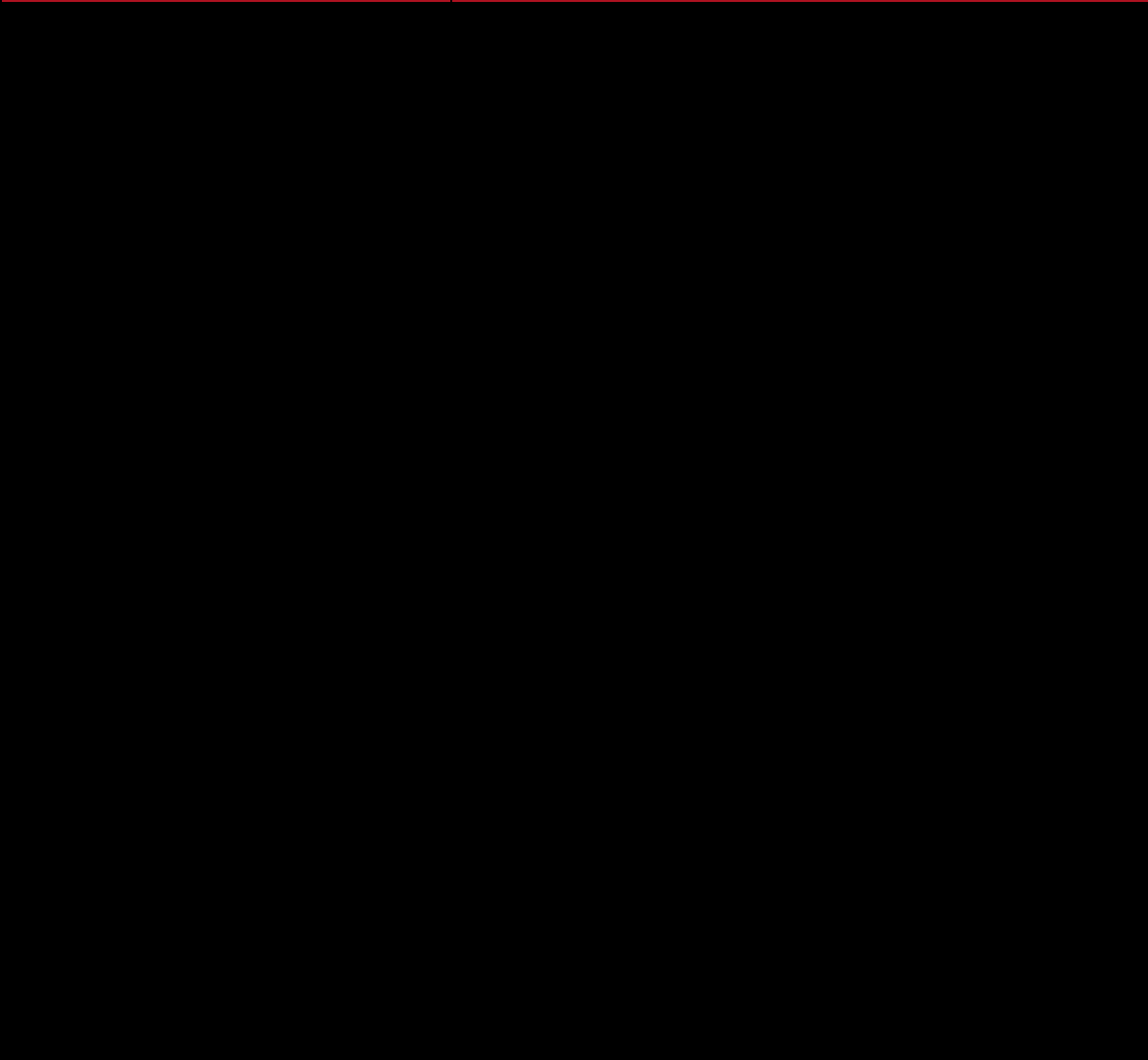
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 21.11.2022 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.52.2022.KO.3. Pierwotnie analiza została zakończona 18 lutego 2022 r. W ramach uzupełnienia do AKL dokonano m.in. aktualizacji wyszukiwania do NMA i MAIC oraz dodano wyniki z publikacji pełnotekstowej do badania *DESTINY-Breast03*.

Autorzy	Wykonywane zadania
	

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

[Redacted text block]

5. Przegląd systematyczny – [Redacted] 74





[Redacted text block]

6. Ocena skuteczności trastuzumabu derukstekanu vs T-DM1 na podstawie randomizowanego badania <i>DESTINY-Breast03</i>	103
6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	103
6.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	103
6.1.2. Wskaźnik PFS.....	106
6.2. Przeżycie całkowite.....	107
6.2.1. Czas przeżycia całkowitego	107
6.2.2. Wskaźnik OS	109
6.3. Odpowiedź na leczenie	110
6.4. Zmniejszenie rozmiaru guza	118
6.5. Ocena jakości życia	119
7. Ocena skuteczności trastuzumabu derukstekanu na podstawie jednoramiennego badania <i>DESTINY-Breast01</i>	123
7.1. Odpowiedź na leczenie	123
7.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	123
7.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.....	126
7.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	126
7.2. PFS.....	128
7.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	128
7.3. Przeżycie całkowite.....	129
7.3.1. Czas przeżycia całkowitego	129
7.4. DCR.....	130
7.5. CBR	131

7.6. Zmniejszenie rozmiaru guza	131
8. Ocena skuteczności T-DXd względem LAP+KAP [REDACTED]	133
[REDACTED]	133
[REDACTED]	135
[REDACTED]	136
9. Ocena skuteczności T-DXd względem KAP i WI [REDACTED]	137
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
10. Ocena bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu vs T-DM1 na podstawie randomizowanego badania <i>DESTINY-Breast03</i>	140
10.1. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia na pacjentorok	141
10.2. Zgon z powodu działań niepożądanych.....	142
10.3. Ciężkie działania niepożądane	144
10.4. Działania niepożądane	146
10.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	152
10.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	154
10.7. Czas do przerwania leczenia.....	160
11. Ocena bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu na podstawie jednoramiennego badania <i>DESTINY-Breast01</i>.....	161
11.1.1. Działania niepożądane prowadzące do zgonu	161
11.1.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	162
11.1.3. Ciężkie działania niepożądane	163
11.1.4. Działania niepożądane	163

11.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	166
11.1.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	166
12. Ocena bezpieczeństwa na podstawie [REDACTED]	174
12.1.1. [REDACTED]	174
13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	175
14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	176
14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	177
14.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	177
14.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych	181
14.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	184
14.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	185
14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	191
14.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	192
15. Ograniczenia.....	194
16. Podsumowanie i wnioski końcowe	196
16.1. Badanie <i>DESTINY-Breast03</i>	196
16.2. Badanie <i>DESTINY-Breast01</i>	197
16.1. [REDACTED]	198
16.2. [REDACTED]	199
16.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa T-DXd	200
16.4. Wnioski	200
17. Dyskusja	202

18. Załączniki	207
18.1. Wyniki ORR badania <i>DESTINY-Breast01</i> dla poszczególnych podgrup chorych	207
18.2. Wyniki PFS badania <i>DESTINY-Breast03</i> dla poszczególnych podgrup chorych	210
18.3. Wyniki ORR badania <i>DESTINY-Breast03</i> dla poszczególnych podgrup chorych	214
18.4. Wyniki dotyczące ILD z badania <i>DESTINY-Breast03</i>	215
18.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	216
18.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	220
18.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	221
18.8. [REDACTED]	223
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
18.9. [REDACTED]	242
18.10. [REDACTED]	245
18.11. [REDACTED]	248
18.12. [REDACTED]	251
18.13. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy...	256
18.14. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy (AMSTAR 2).....	260
18.15. Charakterystyka badań włączonych do analizy	262

18.15.1.	<i>DESTINY-Breast01</i>	262
18.15.2.	<i>DESTINY-Breast03</i>	266
18.15.3.	<i>Blum 2001</i>	269
18.15.4.	<i>Cameron 2008/2010</i>	271
18.15.5.	<i>Fumoleau 2004</i>	276
18.15.6.	<i>Sim 2019</i>	277
18.15.7.	<i>EMILIA</i>	279
18.16.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	284
18.16.1.	Porównanie bezpośrednie	284
18.16.2.		294
18.16.3.		299
18.16.4.		302
18.16.5.		304
18.17.	Skale oceny jakości badań	322
18.18.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	327
18.19.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	328
19.	Spis tabel	330
20.	Spis rysunków	337
21.	Bibliografia	338

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	ang. <i>anti-drug antibody</i> – przeciwciała przeciw lekowi
ADC	ang. <i>Antibody Drug Conjugate</i> – koniugat przeciwciała z lekiem
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BC	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – zaślepiena, niezależna ocena centralnej komisji
BID	dwa razy dziennie
BM	ang. <i>brain metastases</i> – przerzuty do mózgu
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – wskaźnik korzyści klinicznych
CYP3A	cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A
CDSR	ang. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> – Baza danych przeglądów systematycznych Cochrane
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHF	ang. <i>congestive heart failure</i> – objawowa zastoinowa niewydolność serca
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej ochrony zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DFS	ang. <i>disease free survival</i> – czas przeżycia wolnego od choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBCC	ang. <i>European Breast Cancer Conference</i> – Europejska Konferencja Raka Piersi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30/BR45	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna liczebność próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GGN	górna granica normy
HER	ang. <i>human epidermal growth factor receptor</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	ang. <i>hormon receptor</i> – receptor hormonalny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intra vene/intravenosus</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	badanie immunohistochemiczne
ILD	ang. <i>interstitial lung disease</i> – śródmiąższowa choroba płuc
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – znormalizowany współczynnik znormalizowany
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – indywidualne dane chorego
IR	ang. <i>independent review</i> – niezależny przegląd
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – hybrydyzacja <i>in situ</i>
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAP	kapecytabina
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LMC	ang. <i>leptomeningeal cancer</i> – rak opon mózgowo-rdzeniowych
LVEF	ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Skrót	Rozwinięcie
MUGA	ang. <i>Multigated radionuclide angiography</i> – wielobramkowa angiografia radioizotopowa
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
NCIC CTC	ang. <i>National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria</i> – Kanadyjski Narodowy Instytut Raka – Kryteria Toksyczności
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OATP1B	ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
P-gp	glikoproteina P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> – jakość życia
Q3W	co trzy tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i> – kryteria odpowiedzi w guzach litych
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
SABCS	ang. <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i> – konferencja poświęcona najnowszym doniesieniom dotyczącym leczenia chorych na raka piersi w San Antonio
SD	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SG	sacituzumab

Skrót	Rozwinięcie
SMQ	ang. <i>Standardized MedDRA Queries</i> – termin standaryzowany MedDRA
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
T-DXd	trastuzumab derukstekan
TTD	ang. <i>time-to-treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WIN	Winorelbina

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Enhertu® (T-DXd, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2+ (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) przerzutowym rakiem piersi, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.1.

<p>POPULACJA</p>	<p>Trastuzumab derukstekan zgodnie z treścią <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)</i> jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.</p> <p>Lek Enhertu® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C 50). Refundacja w ramach Programu lekowego umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Enhertu® zgodnie z zapisami Programu lekowego obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia.</p> <p>Rak piersi (ICD-10: C50; nowotwór złośliwy sutka) to nowotwór złośliwy, wywodzący się z tkanki nabłonkowej, zlokalizowanej w przewodach lub zrazikach gruczołu sutkowego. Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami podłoże raka piersi dotyczy 5–10% chorych. Najwyższa predyspozycja wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2.</p> <p>Brak podjęcia leczenia w przebiegu nowotworu piersi prowadzi do zgonu. Cechy biologiczne raka piersi będą decydowały o tempie jego wzrostu, o rozległości, a także o intensywności zniszczeń, jakie dotkną tkanki. Kluczowy wpływ na rokowanie ma wczesne wykrycie raka piersi oraz określenie jego typu i stopnia zaawansowania.</p> <p>Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.; standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000). Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6 670 zgonów w 2017 r.; standaryzowany współczynnik umieralności 15/100 000).</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Trastuzumab derukstekan, który jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Zarówno najnowsze wytyczne europejskie <i>ESMO 2021</i>, jak i amerykańskie <i>NCCN 2022</i> wskazują terapię trastuzumabem derukstekanem jako jedyną preferowaną opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie</p>

	<p>został wykorzystany w 2. linii. W rekomendacji <i>NICE 2021</i> wskazano, że eksperci kliniczni uznali trastuzumab derukstekan za lek innowacyjny. Komitet uznał, że trastuzumab derukstekan może przynieść chorym znaczne korzyści.</p>
<p>KOMPARATOR¹</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Jako technologie alternatywne dla trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie lapatynib + kapecytabina; • trastuzumab emtanzynę; • chemioterapię (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina). <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Enhertu® (trastuzumab derukstekan), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia, raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>BADANIA</p>	<p>Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych: <i>Adams 2021, Bartsch 2020, Hackshaw 2020, Indini 2021, Nguyen 2021</i> spełniające kryterium populacji i interwencji.</p> <p>Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność T-DXd w terapii HER2-dodatniego raka piersi. Punktem wspólnym wszystkich przeglądów było badanie <i>DESTINY-Breast01</i>, zgodnie z wynikami którego terapia T-DXd wiąże się z korzystnym wpływem na wydłużenie OS oraz PFS i występowanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Do analizy włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eksperymentalne, jednoramienne badanie <i>DESTINY-Breast01</i> oceniające skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu; • randomizowane badanie <i>DESTINY-Breast03</i>, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem T-DM1. <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 10px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div>

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

SKUTECZNOŚĆ

Badanie DESTINY-Breast03

Przeprowadzona analiza wyników badania DESTINY-Breast03 wykazała, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się z **istotną statystycznie i klinicznie korzyścią terapeutyczną** definiowaną przez:

- **redukcję o 72% ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji**; mediana PFS w grupie kontrolnej (TDM-1) wynosiła 6,8 miesiąca, a w grupie trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) nie została jeszcze osiągnięta (HR 0,28 [95% CI, 0,22-0,37]; $p = 7,8 \times 10^{-22}$);
- **redukcję o 73% ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badacza**; **ponad 3-krotnie dłuższa mediana PFS** w grupie trastuzumabu derukstekanu (25,1 miesiąca) względem grupy kontrolnej (7,2 miesiąca) (HR 0,27 [95% CI, 0,20-0,35]; $p = 6,5 \times 10^{-24}$);
- **ponad 2-krotnie wyższy odsetek 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji**; w grupie T-DXd 75,8% względem 34,1% w grupie TDM-1;
- **ponad 2-krotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi**; w grupie T-DXd 79,7% względem 34,2% w grupie TDM-1; **prawie każda pacjentka (96,6%) leczona trastuzumabem derukstekanem odpowiedziała na terapię**, co oznacza, że albo doszło do całkowitej remisji, do zmniejszenia choroby, albo do jej stabilizacji;
- **redukcję o 75% ryzyka progresji lub zgonu u chorych z leczonymi, stabilnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) co wskazuje również na wysoką skuteczność wewnątrzczaszkową**; **5-krotnie dłuższa mediana PFS** w grupie trastuzumabu derukstekanu (15,0 miesiąca) względem grupy kontrolnej (3,0 miesiąca) (HR 0,25; [95% CI 0,13-0,45]).

Istotną statystycznie korzyść z zastosowania trastuzumabu derukstekanu w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych. **Potwierdzono także silny trend w kierunku poprawy całkowitych przeżyć (OS) w grupie leczonych trastuzumabem derukstekanem (HR 0,55; 95% CI 0,36-0,86; nominalne $p=0,007172$)**, jednak analiza ta nie jest jeszcze dojrzała i nie jest statystycznie istotna.

Badanie DESTINY-Breast01

W badaniu DESTINY-Breast01 odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną centralną komisję (BICR) wystąpiła ogółem u 60,9% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1). W ramach poszczególnych podgrup chorych odnotowano wyniki zbliżone jak w populacji ogólnej. Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 6,0% i 54,9% chorych.

Obiektywna odpowiedź na leczenie w przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,5 mies. wystąpiła u 62% chorych, przy czym u 7,1% chorych odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 54,9% chorych odpowiedź częściową.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 mediana PFS wynosiła 16,4 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. A dla dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 20,5 miesiąca) mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu DESTINY-Breast01 wynosiła 24,6 miesiąca.

DCR definiowany jako częstość występowania CR, PR lub SD wyniósł 97,3% zarówno według oceny niezależnego komitetu, jak i według oceny badacza.

BEZPIECZEŃSTWO

Badanie DESTINY-Breast03

Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W związku z powyższym w analizie jako dodatkowe źródło danych uwzględniono wyniki obrazujące profil bezpieczeństwa obu leków wyrażony w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok. Taki wskaźnik w sytuacji braku równowagi w czasie trwania terapii pozwala na bardziej obiektywną ocenę profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na posterze *Hurvitz 2021* częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok wynosiła 0,87 w grupie badanej i 1,43 w grupie kontrolnej. W grupie badanej niższa niż w grupie kontrolnej była również częstość występowania na pacjentorok zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych na pacjentorok związanych z przerwaniem leczenia, redukcją dawki i zgonem była zbliżona w obu grupach.

Pomimo znaczącej różnicy w czasie trwania terapii ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły jedynie nieznacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W badaniu *DESTINY-Breast03* działania niepożądane ogółem wystąpiły u 98,1% chorych w grupie badanej oraz u 86,6% chorych z grupy kontrolnej. Działania niepożądane związane z przerwaniem leczenia i działania niepożądane związane z redukcją dawki również wystąpiły częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Co istotne pomimo różnic w czasie trwania terapii w przypadku częstość występowania działań niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia była tylko nieznacznie wyższa w grupie badanej. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano ze zbliżoną częścią w grupie badanej i kontrolnej.

Badanie DESTINY-Breast01

W badaniu *DESTINY-Breast01* ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły u 12,5% chorych. Działania niepożądane odnotowano u 99,5% chorych, przy czym o ≥ 3 . stopniu nasilenia u 48,4% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.) oraz u 52,7% chorych w przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 mies. i 53,8%

	<p>chorych dla mediany okresu obserwacji 26,5 mies. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia T-DXd wystąpiły odpowiednio u 14,7%, 17,9% i 17,9% chorych.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia w badaniu zaobserwowano u 22,8% chorych. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u 99,5% chorych, przy czym zdarzenia ≥ 3. stopnia nasilenia wystąpiły u 57,1% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.) oraz u 63,0% chorych dla mediany okresu obserwacji 26,5 mies.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla T-DXd wykorzystano dane pochodzące z ChPL Enhertu®, dokumentu FDA 2021 oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports i WHO UMC.</p> <p>W Charakterystyce Produktu Leczniczego Enhertu® wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu® obejmowały nudności (77,0%), zmęczenie (57,2%), wymioty (46,8%), łysienie (38,0%), neutropenia (34,6%), zaparcia (33,9%), zmniejszenie łaknienia (33,7%), niedokrwistość (32,3%), biegunka (30,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,4%), leukopenia (24,1%), trombocytopenia (23,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (22,7%).</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń w bazie ADRReports wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Enhertu® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądka i jelit.</p> <p>U chorych stosujących trastuzumab derukstekan najczęściej występującymi przypadkami raportowanymi w bazie WHO UMC były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Analiza skuteczności T-DXd wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w porównaniu ze wszystkimi zdefiniowanymi komparatorami. Analiza profilu bezpieczeństwa T-DXd wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania T-DXd i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Enhertu® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcy). W analizowanej grupie chorych (druga i kolejne linie leczenia) istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, które może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.</p> <p>Opublikowanie wyników badania <i>DESTINY-Breast03</i> dla trastuzumabu derukstekanu, w którym uzyskano wysoce istotną klinicznie i statystycznie poprawę w PFS w porównaniu z grupą stosującą T-DM1, wpłynęło na zmianę paradygmatu leczenia chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2022, ESMO 2021) trastuzumab derukstekan stał się</p>

preferowaną opcją terapeutyczną. W związku z tym koniecznym wydaje się zapewnienie chorym w Polsce dostępu do tej terapii.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Enhertu® (T-DXd, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z HER2+ (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody

medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem² (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka (████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 18.17 przedstawiono wzory skal.

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do badanej interwencji (trastuzumab derukstekan). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku. Dodatkowo

by zwiększył czułość wyszukiwania na stronie www.clinicaltrialsregister.eu wprowadzono dodatkowo zapytanie dotyczące wnioskowanej populacji (rak piersi).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 18.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 18.7.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach

podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi HER-2 dodatniego).</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
Interwencja	<p><u>Trastuzumab derukstekan</u></p> <p>Zgodnie z <i>ChPL Enhertu®</i> jest stosowany w monoterapii.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu® wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Enhertu® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory³	<p>Jako komparatory wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatynib + kapecytabina; • trastuzumab emtanzyna; • chemioterapia (np. winorelbina, paklitaksel, karboplatyna, kapecytabina). <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego. Szczegółowy opis przedstawiono w APD.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie</p>	n/d

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz: abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane) 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 404 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 71 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 346 publikacji;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji.

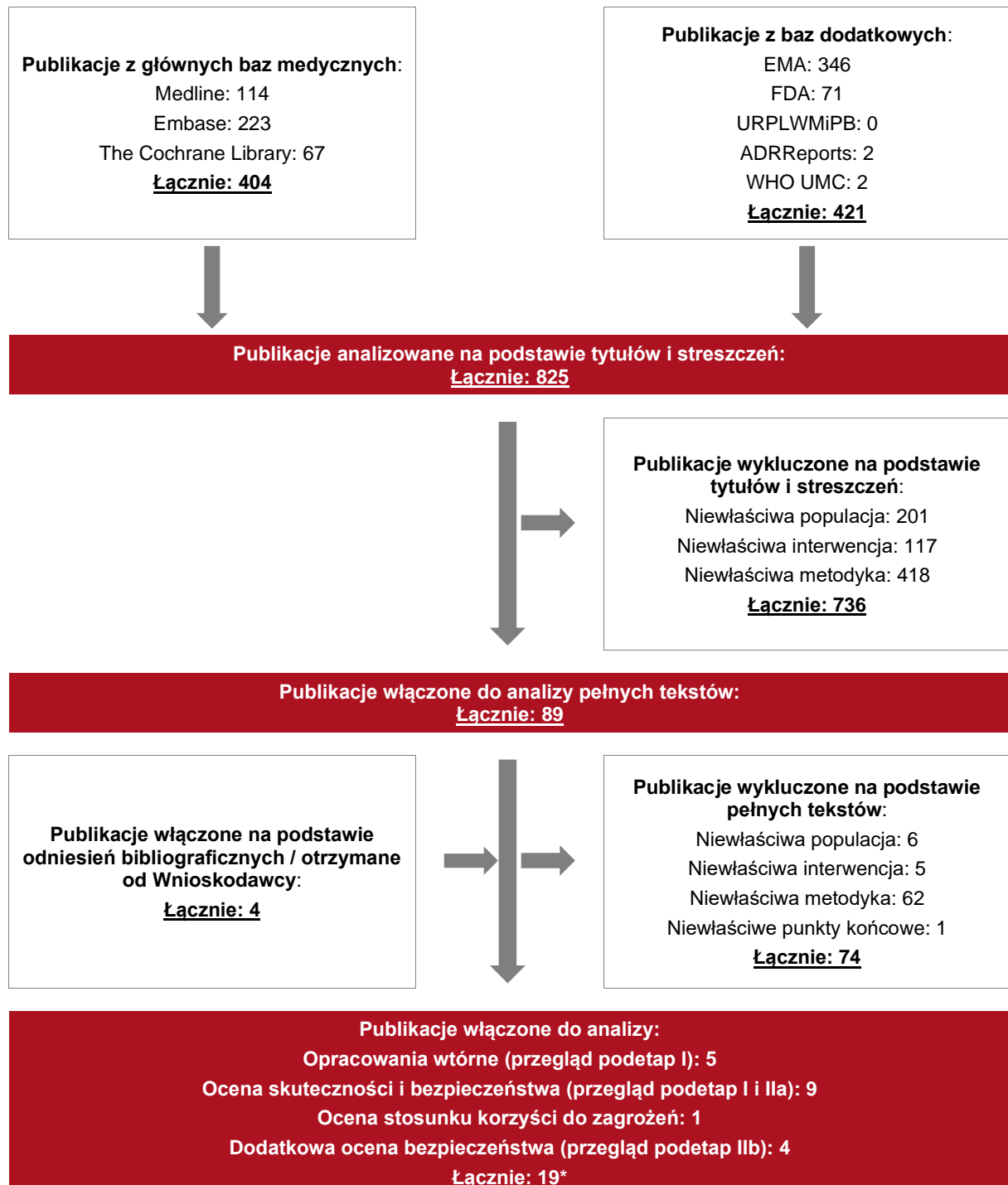
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

⁵preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 18.16.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*dokument EMA 2020, ChPL Enhertu® uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń/ dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych: *Adams 2021*, *Bartsch 2020*, *Hackshaw 2020*, *Indini 2021*, *Nguyen 2021* spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzują się one bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w marcu 2021 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność T-DXd w terapii HER2-dodatniego raka piersi. Punktem wspólnym wszystkich przeglądów było badanie *DESTINY-Breast01*, zgodnie z wynikami którego terapia T-DXd wiąże się z korzystnym wpływem na wydłużenie OS oraz PFS i występowanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, wszystkie przeglądy zgodnie podkreślały ryzyko występowania śródmiąższowej choroby płuc (ILD), wśród chorych przyjmujących T-DXd. Wymagane jest zatem ściśle monitorowanie tej jednostki chorobowej w kolejnych fazach badań. Dane wskazują więc, że T-DXd jest wysoce skutecznym lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dostępne dane sugerują, że T-DXd stanie się ważną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 18.8 i 18.14.

3.6.2. Badania pierwotne

DESTINY-Breast01

Do analizy włączono eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy *DESTINY-Breast01* (publikacja *Modi 2020*), w którym uczestniczyli dorośli chorzy z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i (lub) przerzutowym rakiem piersi. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *DESTINY-Breast01* przedstawione w dokumencie *EMA 2020*. Uwzględniono także dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Jerusalem 2020*, *Jerusalem 2021*, *Modi 2020a* oraz dane z *ChPL Enhertu®*. W raporcie uwzględniono także dane przedstawione na posterze *Saura 2021*, otrzymanym od Wnioskodawcy. W skali NICE badanie oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

W przypadku 184 chorych stosujących T-DXd w dawce 5,4 mg/kg włączonych do badania *DESTINY-Breast01* mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: od 28 do 96), chorzy rasy białej stanowili 54,9% populacji, a stan sprawności według ECOG wynosił 0 (55,4% chorych), 1 (44,0% chorych) lub 2 (0,5% chorych). Mediana liczby wcześniej zastosowanych terapii wynosiła 6 (zakres: 2 do 27). Chorzy w badaniu *DESTINY-Breast01* otrzymali wcześniej schematy oparte na anty-HER2, w tym trastuzumab emtanzynę (100%), trastuzumab (100%) i pertuzumab (65,8%). Chorzy włączeni do badania mieli co najmniej jedną mierzalną zmianę według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w. 1.1).

Trastuzumab derukstekan w badaniu podawano we wlewie dożylnym w dawce 5,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

W ramach analizy przedstawiono dane z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 roku dla której mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10 miesięcy (zakres 0,7; 20,5 miesiąca) natomiast mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesięcy (zakres 0,7; 19,9 miesiąca). Dodatkowo uwzględniono w raporcie dane z datą odcięcia 8 czerwca 2020 r (mediana okresu obserwacji 20,5 mies.).

DESTINY-Breast03

Dodatkowo do analizy włączono badanie *DESTINY-Breast03* (dane przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Cortés 2022*, abstraktu konferencyjnego *Cortés 2021* i

materiałów konferencyjnych *Cortés 2021*, *Hurvitz 2021*, GVD otrzymanych od Wnioskodawcy oraz dodatkowo EMA 2022).

Celem badania *DESTINY-Breast03* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z T-DM1.

Badanie *DESTINY-Breast03* to badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III, w którym uczestniczyli chorzy z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. W skali Jadad badanie oceniono na 3 punkty.

Do badania włączono 261 chorych w grupie badanej i 263 chorych w grupie kontrolnej. Mediana wieku chorych wynosiła około 54 lata. U większości chorych zastosowano uprzednio 1 linię terapii choroby w stadium przerzutowym.

Trastuzumab derukstekan w badaniu podawano w dawce 5,4 mg/kg raz na trzy tygodnie. T-DM1 podawano w dawce 3,6 mg/kg Q3W.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 14,3 miesiąca (zakres: 0,7; 29,8) w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca (zakres: 0,7; 25,1) w grupie kontrolnej. W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane dla 15,5 mies. obserwacji (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd i 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 18.15.

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>DESTINY-Breast01</i>	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, II fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe, dwuczęściowe ⁶ . AOTMiT: IID;	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);	Data odcięcia 1 sierpnia 2019 roku – mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiący (zakres 0,7; 19,9 miesiąca). Dodatkowo uwzględniono w raporcie dane z dokumentu EMA 2020 z datą odcięcia 8 czerwca 2020 r (mediana okresu obserwacji	Dorośli z rakiem piersi: (nieoperacyjnym lub przerzutowym) z ekspresją HER2 leczeni wcześniej trastuzumabem emtanzyną	T-DXd 5,4 mg/kg N=184	<u>T-DXd</u> rekomendowaną dawką jest 5,4 mg/kg. Leczenie w dawce 5,4 mg/kg (wlew dożylny raz na 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu) kontynuowano do progresji choroby lub np. wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych lub wycofania zgody.	n/d

⁶ Badanie zostało podzielone na dwie części. Część 1 miała na celu określenie optymalnej dawki i została następnie podzielona na część 1a (3 dawki testowe) i część 1b (2 najlepiej działające dawki z części 1a). Część 2 obejmowała chorych, którzy otrzymywali optymalną dawkę wybraną w części 1b. W części 1 chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 w równych częściach do uwzględnionych dawek i stratyfikowano według regionu (Azja i reszta świata). Część 2 była badaniem jednoramiennym, zatem randomizacja nie miała zastosowania. W ramach analizy przedstawiono tylko dane dla chorych którzy stosowali trastuzumab derukstekan w rekomendowanej dawce wynoszącej 5,4 mg/kg

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			20,5 mies.). oraz dane odcięte 26 marca 2021 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 26,5 miesiąca (zakres 0,7; 39,1).				
DESTINY-Breast03	Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA;	Skala Jadad: 3/5;	Dla wstępnej analizy PFS data odjęcia danych to 21 maja 2021 r.; mediana okresu obserwacji wynosiła 16,2 mies. w grupie badanej oraz 15,3 mies. w grupie kontrolnej;	Nieresekcyjny lub przerzutowy HER2-dodatni rak piersi u chorych stosujących uprzednio trastuzumab i taksany w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej	T-DXd N=261 T-DM1 N=263	T-DXd w dawce 5,4 mg/kg Q3W	T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg Q3W

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Punkty końcowe z badania *DESTINY-Breast01* które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 18.15.1.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *DESTINY-Breast01* oraz *DESTINY-Breast03*.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania DESTINY-Breast01 oraz DESTINY-Breast03

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	DESTINY-Breast01	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ogólna odpowiedź na leczenie według oceny niezależnego komitetu (całkowita oraz częściowa) u chorych z progresją guza w czasie lub po podaniu trastuzumabu emtanzyny i którzy otrzymali rekomendowaną dawkę trastuzumabu derukstekanu w 1. i 2. części badania. Odpowiedź potwierdzano na podstawie niezależnego przeglądu centralnego badań obrazowych z zastosowaniem zmodyfikowanych kryteriów odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1</p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną, najlepszą całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie.</p> <p>Zastosowano metodę Cloppera-Pearsona do obliczenia dwustronnych 95% przedziałów ufności dla wskaźnika odpowiedzi.</p> <p>ORR oceniany przez badacza stanowił drugorzędowy punkt końcowy. Definiowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli jako najlepszą odpowiedź CR lub PR na podstawie pomiarów i ocen guza określonych przez badacza. Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p>	Im większa częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Odpowiedź na leczenie wpływa na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym – jego zaletą jest fakt, że może być oceniany w badaniach bez grupy kontrolnej, a także nie wymaga dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu (w porównaniu do OS). Jest również w sposób bezpośredni związany ze stosowanym leczeniem. Ponadto w badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie jest jedynym punktem końcowym, który można zinterpretować w sposób miarodajny [FDA 2018].</p> <p>Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii [Sargent 2017].</p> <p>Według danych przedstawionych w <i>Wytocznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych</i> opublikowanych przez EMA w</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>DESTINY-Breast03</i>	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) jest definiowany jako suma odsetka odpowiedzi całkowitej i częściowej (CR i PR) według BICR i według oceny badacza. ORR stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.		2019 roku, wskazano, iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie [EMA 2019]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	<i>DESTINY-Breast01</i>	Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako czas od daty pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do dnia pierwszego obiektywnego udokumentowania progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Zastosowano metodę Kaplana-Meiera, aby oszacować rozkład punktów końcowych dla czasu do zdarzenia w zakresie czasu trwania odpowiedzi.	Im dłuższa mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.	Jest ściśle związany z DFS (ang. <i>disease free survival</i>) i mierzy, jak długo chory będzie odpowiadał na leczenie bez wzrostu guza lub przerzutów. DOR jest przydatny w ocenie terapii, które gwarantują trwałą odpowiedź i opóźniają postęp choroby, w przeciwieństwie do terapii, które zapewniają tymczasową remisję bez trwałych korzyści.
	<i>DESTINY-Breast03</i>	Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od daty pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego udokumentowania progresji choroby według BICR i według oceny badacza, mierzony tylko u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (PR lub CR).		Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018, Pazdur 2007]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas do odpowiedzi na leczenie	DESTINY-Breast01	Oceniano jako eksploracyjny punkt końcowy. Czas do odpowiedzi jest definiowany jako czas od daty randomizacji (rejestracji dla osób nierandomizowanych) do daty pierwszego udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR). Czas do odpowiedzi będzie mierzony tylko dla pacjentów z odpowiedzią.	Im krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych, ale punkt ten wpływa na PFS, czyli punkt końcowy istotny klinicznie.
Zmiana sumy średnic mierzalnych guzów	DESTINY-Breast01	Najlepsza zmiana procentowa od wartości wyjściowej w sumie średnic mierzalnych guzów jest obliczona na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Pomiar guza podczas wizyty przesiewowej zostanie wykorzystany jako referencyjny pomiar guza. Najlepszą procentową zmianę definiowano jako procentową zmianę najmniejszej sumy średnic z wszystkich ocena guza po rozpoczęciu badania.	Im większy spadek sumy średnic mierzalnych guzów tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	DESTINY-Breast01, DESTINY-Breast03	DCR definiuje się jako odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź jako CR, PR lub SD.	Im wyższy wskaźnik kontroli choroby tym większa skuteczność leczenia.	Zaletą tych punktów końcowych jest szybka ocena aktywności przeciwnowotworowej, na którą nie ma wpływu przejście krzyżowe i pozwalają one uchwycić stabilizację choroby za pomocą leków cytostatycznych [Khakoo 2015]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR)	DESTINY-Breast01	CBR definiuje się jako odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź CR lub PR lub SD utrzymujące się co najmniej 6 miesięcy (publikacja <i>Modi 2020</i>) lub przez więcej niż 6 miesięcy (<i>EMA 2020</i>).	Im większa częstość występowania CBR, tym skuteczniejsze leczenie	
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	DESTINY-Breast01	Przeżycie wolne od progresji choroby definiuje się jako czas od daty randomizacji (rejestracji dla osób niepoddanych randomizacji) do najwcześniejszej daty pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresję choroby określano przez niezależną komisję w oparciu o kryteria RECIST 1.1. Kliniczną progresję bez obiektywnie	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. PFS jest popularnym zastępczym punktem końcowym, ponieważ do uzyskania danych dostępnych na wczesnym etapie badania nie jest wymagana duża grupa chorych [Władysiuk 2014]. PFS

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		udokumentowanej progresji choroby wg RECIST 1.1 nie uznawano za progresję choroby.		<p>zapewnia również korzyść w postaci obiektywnej oceny bez wpływu kolejnych terapii lub nawrotów. W przeciwieństwie do OS dostarcza bezpośrednich informacji, dotyczących aktywności leku.</p> <p>Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
	DESTINY-Breast03	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby na podstawie oceny BIRC definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby za pomocą zaślepionej oceny niezależnej centralnej komisji (BICR, ang. <i>blinded independent central review</i>) zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji na podstawie oceny badacza definiuje się jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego obiektywnego udokumentowania radiograficznej progresji choroby poprzez ocenioną przez badacza progresję choroby zgodnie z RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS na podstawie oceny BICR. PFS na podstawie oceny badacza stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Całkowite przeżycie (OS)	DESTINY-Breast01	<p>Całkowite przeżycie definiuje się jako czas od daty randomizacji (rejestracji dla osób nierandomizowanych) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Jeśli nie było wiadome czy analizowany chory zmarł przed datą odcięcia danych OS cenzorowano z ostatnią datą, dla której chory był żywy.</p> <p>Po przerwaniu leczenia w ramach badania, informacje dotyczące przeżycia i późniejszego leczenia przeciwnowotworowego będą uzyskiwane co 3 miesiące (± 14 dni) od daty wizyty kontrolnej do śmierci, wycofania zgody, utraty obserwacji lub zamknięcia badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Data ostatniego kontaktu jest zdefiniowana jako ostatnia data, która informuje, że badany żyje w dniu zakończenia analizy.</p>	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>OS jest często określany jako złoty standard w badaniach klinicznych onkologicznych - to punkt końcowy skoncentrowany na chorym, który można łatwo zmierzyć. Co więcej, OS jest obiektywny, błąd badacza jest tutaj mało prawdopodobny. OS pozostaje preferowanym klinicznym punktem końcowym w onkologicznych badaniach klinicznych, jednakże ma pewne wady. Długoterminowa obserwacja chorych wskazuje na fakt, że potrzebna jest większa populacja chorych. Ponadto OS ma ograniczone zastosowanie w chorobach, które postępują powoli i mają przewidywane długoterminowe przeżycie. W takich przypadkach na OS może wpływać leczenie w dalszych etapach, sekwencyjne stosowanie innych środków, czy przejście krzyżowe, co utrudnia przypisanie klinicznego punktu końcowego do określonej interwencji medycznej. Dodatkowo jako pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy, na OS mogą również wpływać zgony inne niż nowotworowe, ponieważ punkt końcowy definiuje się jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny [Delgado 2021].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
	DESTINY-Breast03	<p>Całkowite przeżycie definiuje się jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Jakość życia				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Jakość życia</p>	<p>DESTINY-Breast03</p>	<p>HRQoL oceniano na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L-VAS.</p> <p>Zmianę jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej oceniano w skali ogólnej oceny jakości życia, w skali funkcjonowania fizycznego, w skali funkcjonowania emocjonalnego, a także w odniesieniu do pełnionych ról społecznych.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali ogólnej oceny jakości życia, w skali funkcjonowania fizycznego, w skali funkcjonowania emocjonalnego, a także w odniesieniu do pełnionych ról społecznych oraz objawów bólowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pogorszenie jakości życia definiowano jako zwiększenie o co najmniej 10 punktów wyniku kwestionariusza/skali.</p> <p>Zmianę jakości życia według kwestionariusza QLQ-BR45 względem wartości początkowej oceniano w ogólnej skali oceny jakości życia.</p> <p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali objawy ze strony piersi i objawy ze strony ramienia kwestionariusza EORTC QLQ-BR45.</p> <p>Na podstawie wcześniej opublikowanych badań nad klinicznie istotnymi zmianami w EORTC QLQ-BR45 i EORTC QLQ-C30 pogorszenie jakości życia definiowano jako zwiększenie o co najmniej 10 punktów wyniku kwestionariusza/skali.</p> <p>HRQoL oceniano również za pomocą kwestionariusza samooceny stanu zdrowia EQ-5D-5L.</p> <p>Zmianę jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L-VAS względem wartości początkowej oceniano w pięciowymiarowej skali, obejmującej mobilność, zdolność do samoopieki, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu oraz odczuwanie lęku/depresji oraz w ogólnej skali oceny stanu zdrowia.</p>	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45: Wszystkie wyniki skali mają zakres wartości od 0 do 100. Wyższa wartość uzyskana na skali oznacza większe nasilenie badanej cechy. Wyższy wynik w skali symptomów oznacza wyższą zachorowalność.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L: Określenie stanu zdrowia przez chorego dla wszystkich pięciu wymiarów daje w rezultacie pięciocyfrową wartość. Wyższy wynik wskazuje na niższą HRQoL.</p> <p>Skala VAS: Wizualna skala analogowa stanu zdrowia, mierzona od 0 do 100. Wysoki wynik VAS oznacza gorszy ogólny stan zdrowia w samoocenie chorego.</p>	<p>Jakość życia jest często stosowanym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych w onkologii. QoL jest akceptowana jako punkt końcowy przez FDA, ponieważ wskazuje na korzyść kliniczną [Kilickap 2018].</p> <p>Zgodnie z opinią FDA zatwierdzanie leków przeciwnowotworowych powinno opierać się na bardziej bezpośrednich dowodach korzyści klinicznych, takich jak poprawa przeżywalności, poprawa jakości życia pacjenta, poprawa funkcjonowania fizycznego lub poprawa objawów związanych z nowotworem. Korzyści te nie zawsze mogą być przewidywane na podstawie ORR lub z nim skorelowane [FDA 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Czas do pogorszenia jakości życia oceniano w skali ogólnego stanu zdrowia kwestionariusza EQ-5D-5L-VAS.</p>		
Bezpieczeństwo				
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><i>DESTINY-Breast01</i></p>	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia, działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowano podwyższone stężenie troponin, wskaźniki zdrowia fizycznego, parametry vitalności, standardowe parametry laboratoryjne, parametry elektrokardiogramu, wyniki badania echokardiograficznego/wielobramkowej akwizycji i wyniki badań okulistycznych. Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) mierzono za pomocą echokardiogramu lub wielobramkowych skanów akwizycji co 4 cykle. Dodatkowo analizowano powstawanie przeciwciał w czasie trwania leczenia. Zdarzenia niepożądane kategoryzowano z zastosowaniem MedDRA wersja 20.1. Stopień nasilenia oceniano według NCI CTCAE wersja 4.03. Potencjalne epizody śródmiąższowej choroby płuc oceniała zewnętrzna niezależna komisja orzekająca. Potencjalne przypadki ILD zostały przeanalizowane przez międzynarodową, niezależną, multidyscyplinarną komisję orzekającą w sprawie ILD, która została powołana w celu przeglądu wszystkich przypadków potencjalnej ILD</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2020].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zgłoszonych na bieżąco w badaniach trastuzumabu derukstekanu.</p> <p>Komitet rozstrzyga wszelkie zgłoszone przypadki, które są częścią standardowego słownika medycznego ILD dotyczącego działań regulacyjnych [42 preferowane terminy i 2 preferowane terminy niewydolności oddechowej i ostrej niewydolności oddechowej].</p> <p>ILD była leczona zgodnie z protokołem z przerwami, redukcją lub zaprzestaniem podawania dawek, kortykosteroidami i opieką wspomagającą. W czasie trwania badania <i>DESTINY-Breast01</i> stosowano specjalne wytyczne.</p> <p>ILD/zapalenie płuc należy wykluczyć, jeśli u chorego wystąpią nowe lub nasilające się objawy ze strony płuc lub inne powiązane oznaki/objawy, takie jak duszność, kaszel lub gorączka. Jeśli podejrzewa się, że to ILD/zapalenie płuc, leczenie badanym lekiem należy przerwać do czasu dalszych ocen. Ocena powinna obejmować tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości, konsultację pulmonologa, testy czynnościowe płuc i gazometrię krwi tętniczej, jeśli istnieją wskazania kliniczne. W razie potrzeby można rozważyć inne testy. Jak tylko podejrzewa się ILD/zapalenie płuc, leczenie badanym lekiem należy przerwać do czasu dalszych ocen, a leczenie kortykosteroidami należy rozpocząć niezwłocznie, zgodnie z wytycznymi leczenia klinicznego. Jeśli AE zostanie potwierdzone jako ILD stopnia 1 lub zapalenie płuc,</p> <p>trastuzumab derukstekan można ponownie zastosować tylko wtedy, gdy zdarzenie zostanie w pełni rozwiązane; jeśli ustąpi w ciągu ≤ 28 dni od dnia wystąpienia, należy utrzymać dawkę, ale jeśli ustąpi w ciągu > 28 dni od dnia wystąpienia, zmniejszyć poziom dawki 1. W przypadku zdarzeń o 2., 3. lub 4. stopniu nasilenia należy całkowicie przerwać stosowanie badanego leku.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2019</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		
	<p><i>DESTINY-Breast03</i></p>	<p>Ocena bezpieczeństwa obejmuje ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowano wskaźniki zdrowia fizycznego, parametry witalności, standardowe parametry laboratoryjne, parametry elektrokardiogramu, wyniki badania echokardiograficznego/wielobramkowej akwizycji oraz przeciwciała przeciwlekwowi.</p> <p>Zdarzenia niepożądane kategoryzowano z zastosowaniem MedDRA.</p> <p>Nasilenie odpowiednich zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych oceniano przy użyciu NCI-CTCAE wersja 5.0.</p>		

Źródło: opracowanie własne

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- *ChPL Enhertu*® ;
- *FDA 2021*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020*.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi przedstawiono w załączniku 18.5.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została każdorazowo przeprowadzona przez 2 z 4 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 18.18);
- z badania *DESTINY-Breast01* uwzględniano wyniki tylko dla chorych stosujących trastuzumab derukstekan w rekomendowanej dawce wynoszącej 5,4 mg/kg (N=184 chorych);
- z publikacji pełnotekstowej do badania *DESTINY-Breast01* w raporcie przedstawiono dane tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. dane dla daty odcięcia 1 sierpnia 2019 roku dla której mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiący (zakres 0,7; 19,9 miesiąca). Dodatkowo dla punktów końcowych, dla których dostępny był dłuższy okres obserwacji uwzględniono w raporcie dane z datą odcięcia 8 czerwca 2020 r (mediana okresu obserwacji 20,5 mies.). Przedstawiono także dane z posteru *Saura 2021* odcięte 26 marca 2021 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 26,5 miesiąca (zakres 0,7; 39,1)). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.
- z badania *DESTINY-Breast03* w raporcie przedstawiono dane tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. dane dla daty odcięcia 21 maja 2021 r., dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 16,2 mies. w grupie badanej oraz 15,3 mies. w grupie kontrolnej;
- w badaniach *DESTINY-Breast01* oraz *DESTINY-Breast03* nie odczytywano z wykresów procentowego zmniejszenia rozmiaru guza przedstawionego w formie wyników dla poszczególnych chorych.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 18.15.1

3.1. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania *DESTINY-Breast03* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 18.17.

W związku brakiem zastosowania zaślepienia ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceniono jako wysokie. Z uwagi na brak danych dotyczących utajnienia kodu randomizacji ryzyko błędu wynikającego z selekcji uznano za niemożliwe do oszacowania.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *DESTINY-Breast03* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>DESTINY-Breast03</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych zrandomizowano do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1 i stratyfikowano na podstawie następujących czynników: status receptora hormonalnego, wcześniejsze leczenie pertuzumabem, choroba trzewna w wywiadzie	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych	Ryzyko niemożliwe do oszacowania
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte, zaślepiona była ocena następujących punktów końcowych PFS, ORR, DOR przeprowadzona przez BICR	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać	Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>DESTINY-Breast03</i>	
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)		
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy autorzy podali jedynie wartość średnią (bez 95% CI, SE lub SD), w raporcie podawano wartości średnie wskazane przez autorów publikacji i samodzielnie obliczano jedynie wartość MD.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

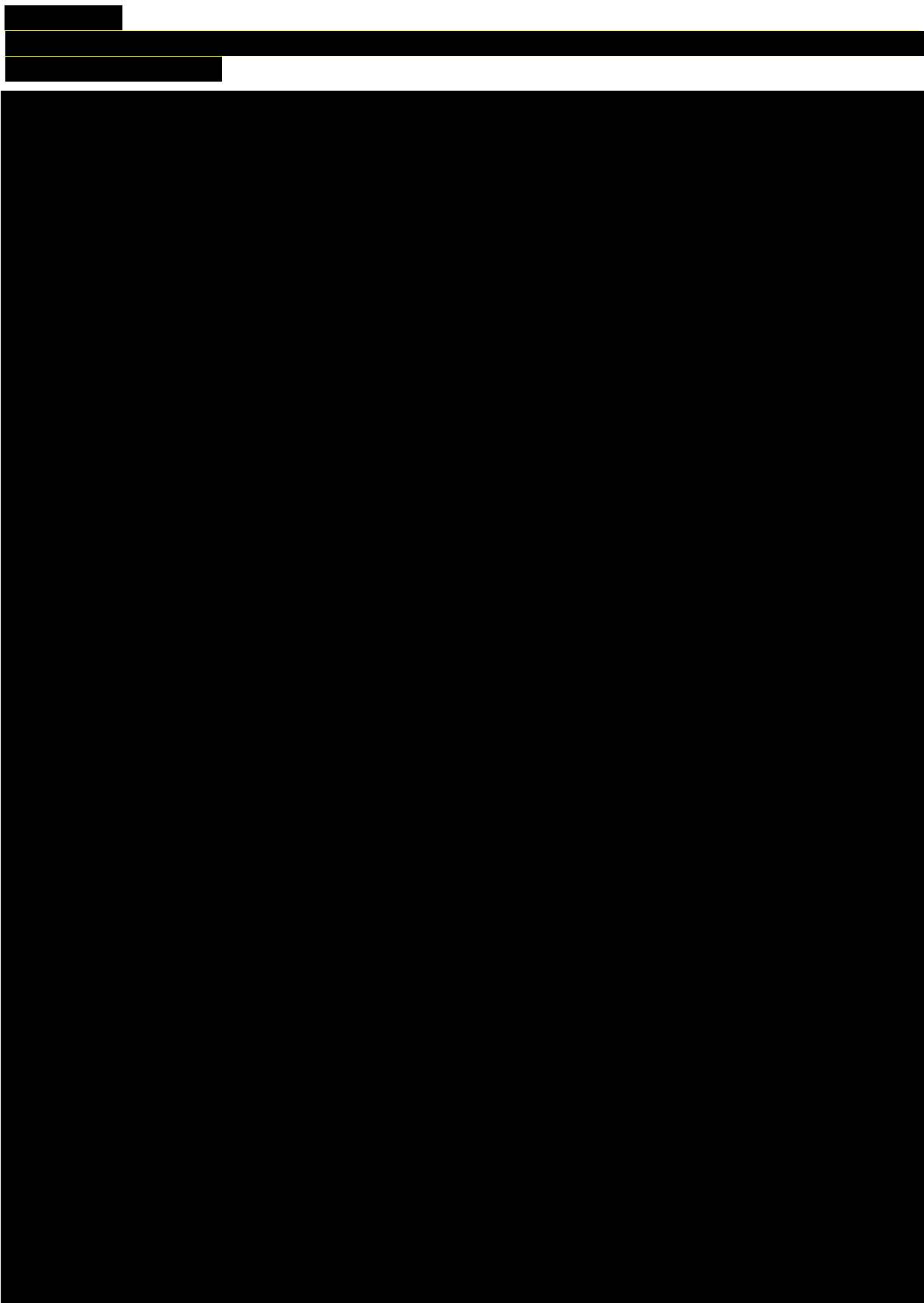
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

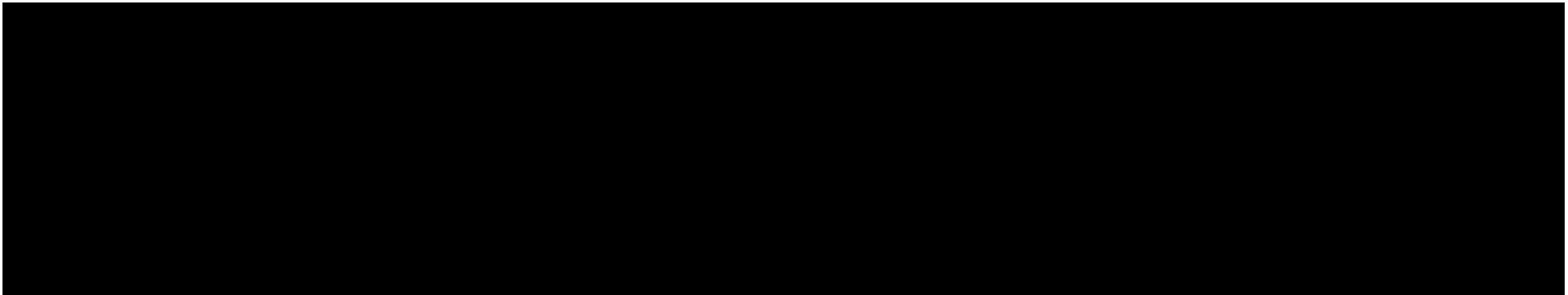
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

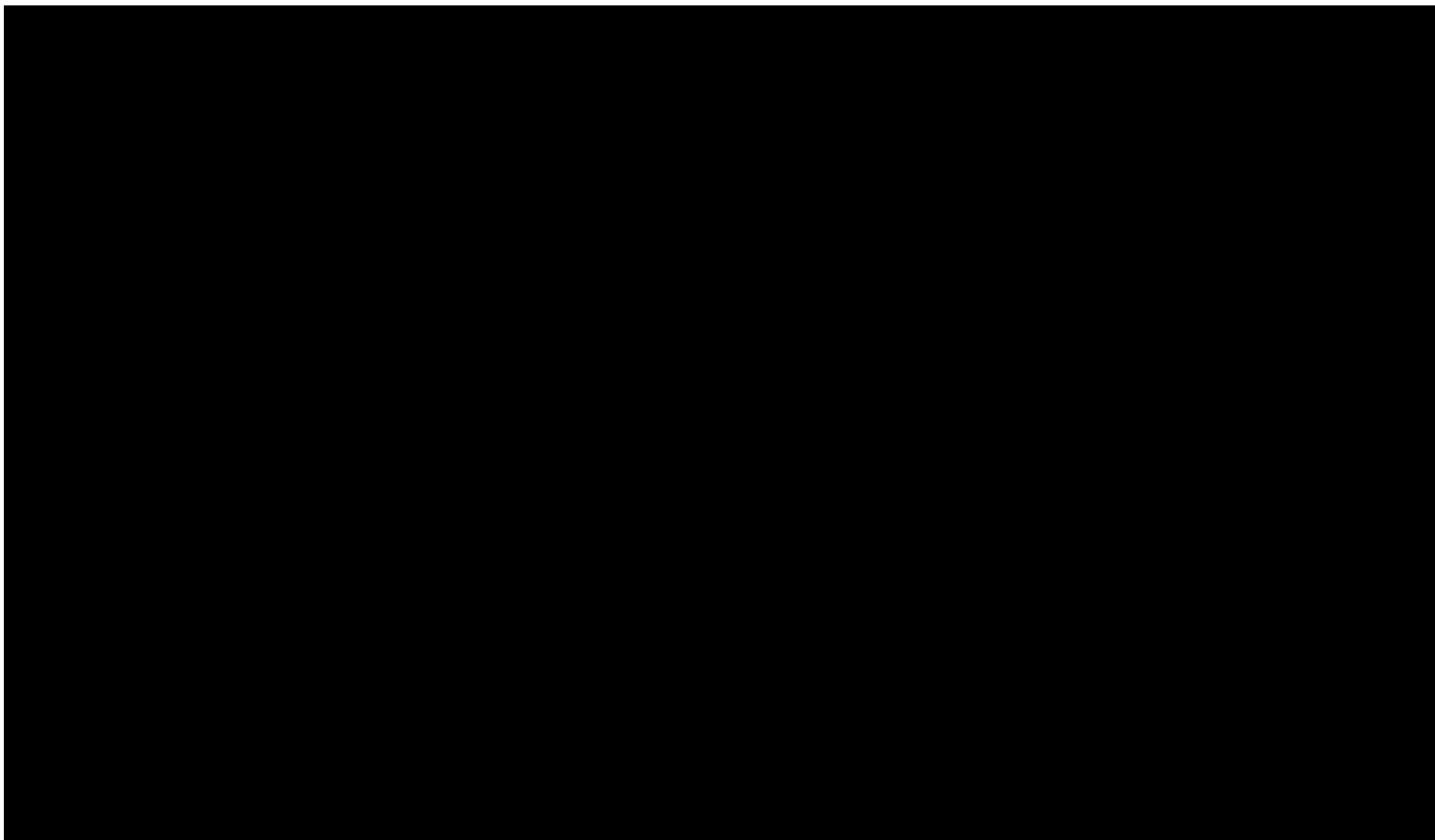
[REDACTED]

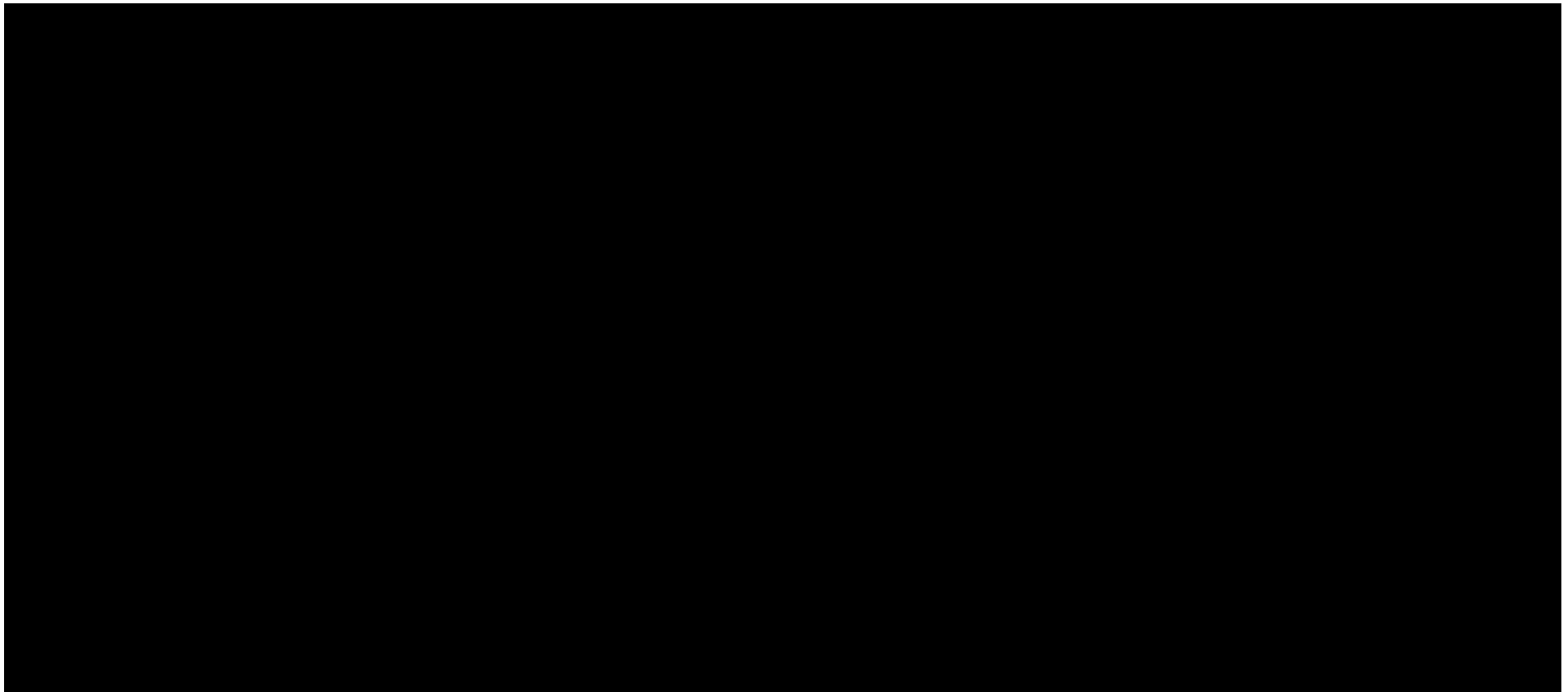
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

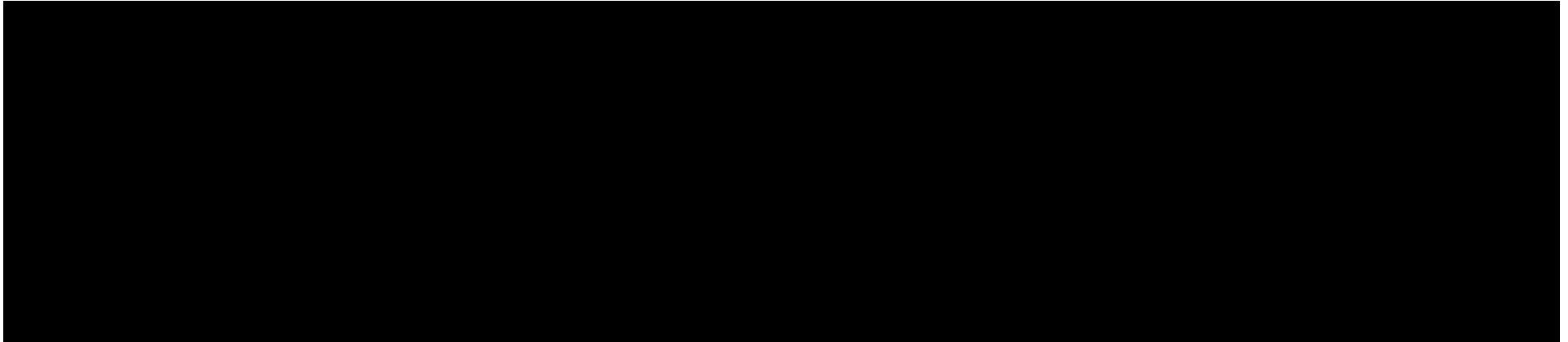
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Przegląd systematyczny – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

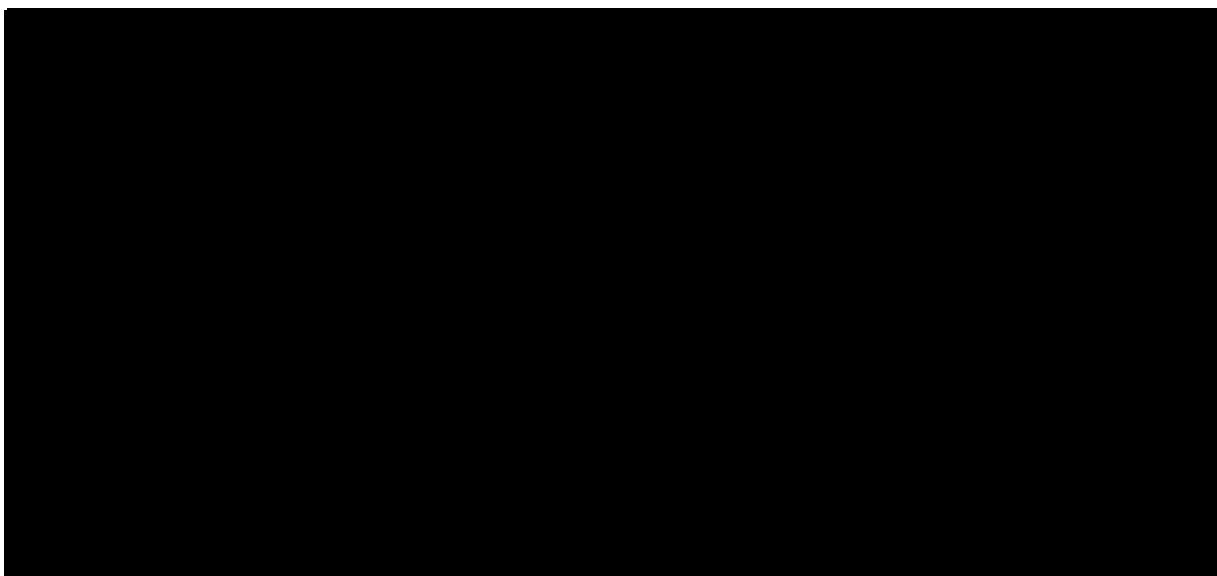
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

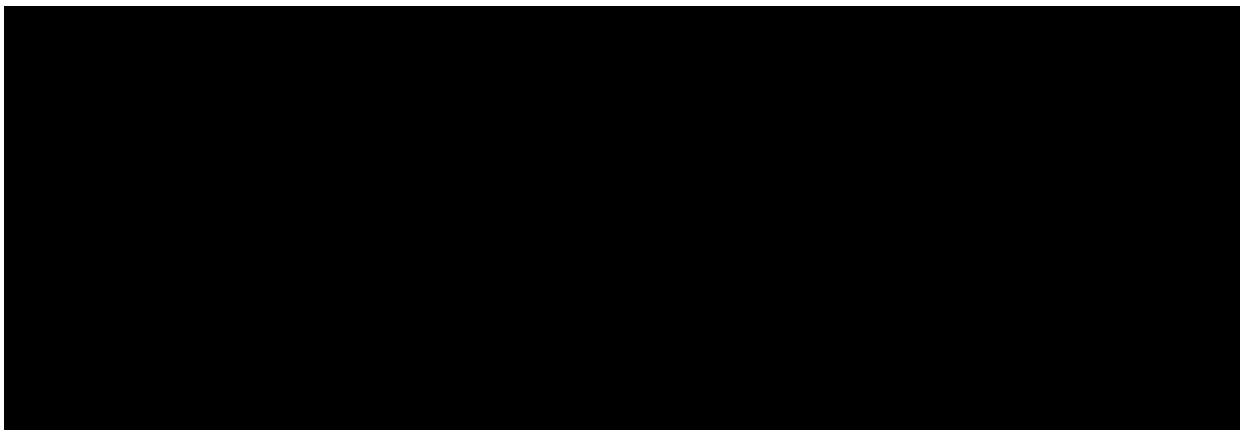
[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

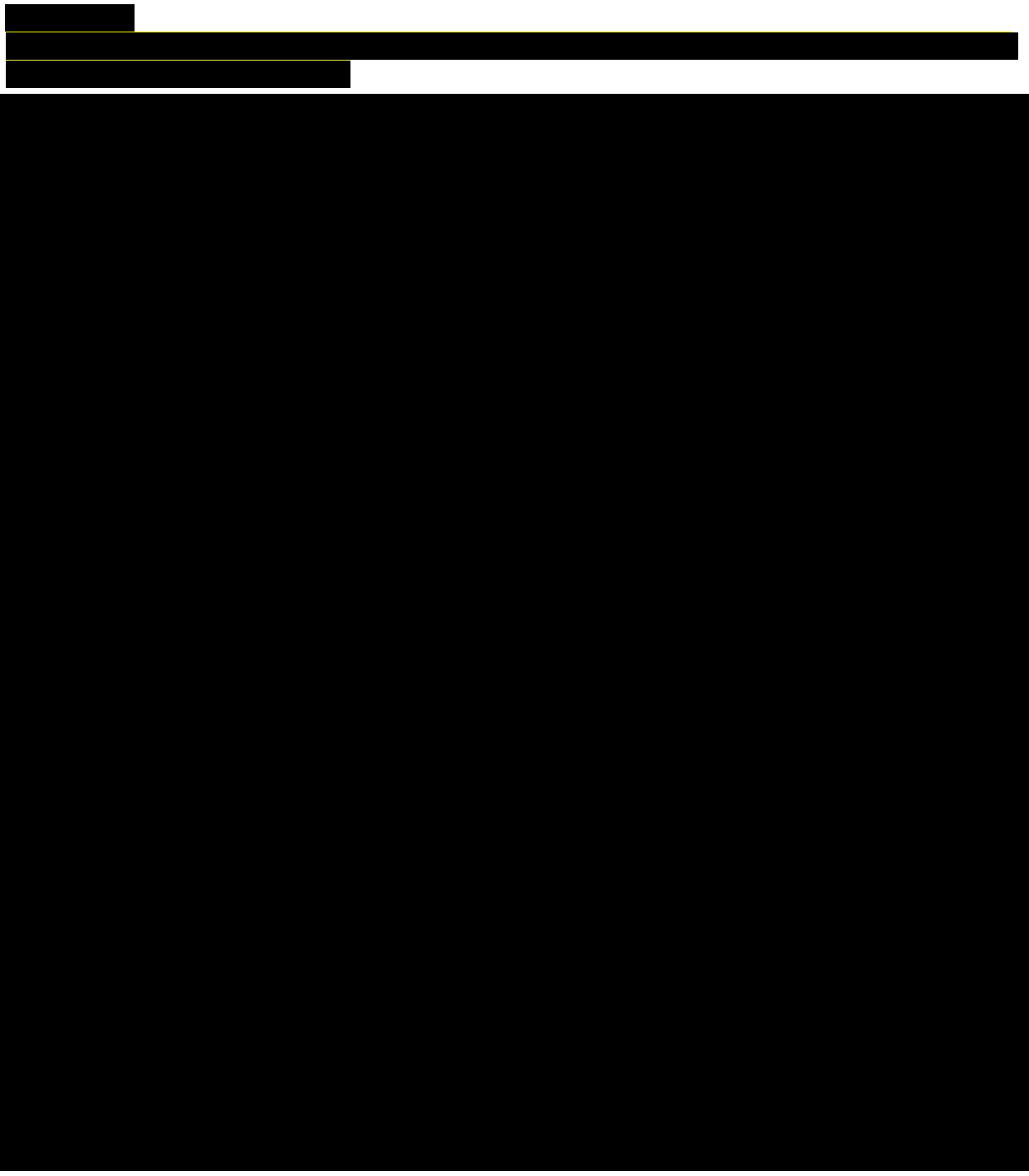
[Redacted text block]

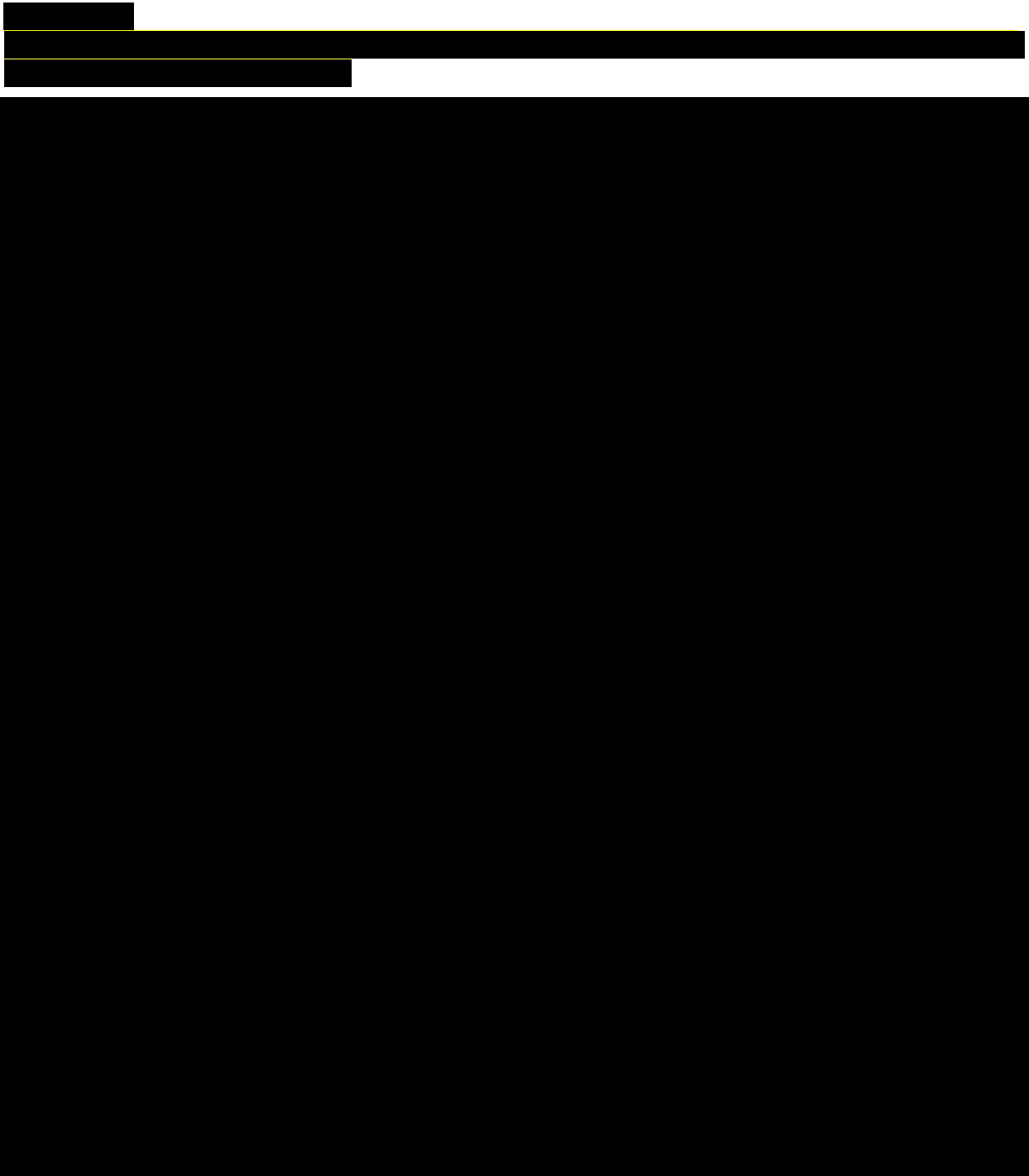
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

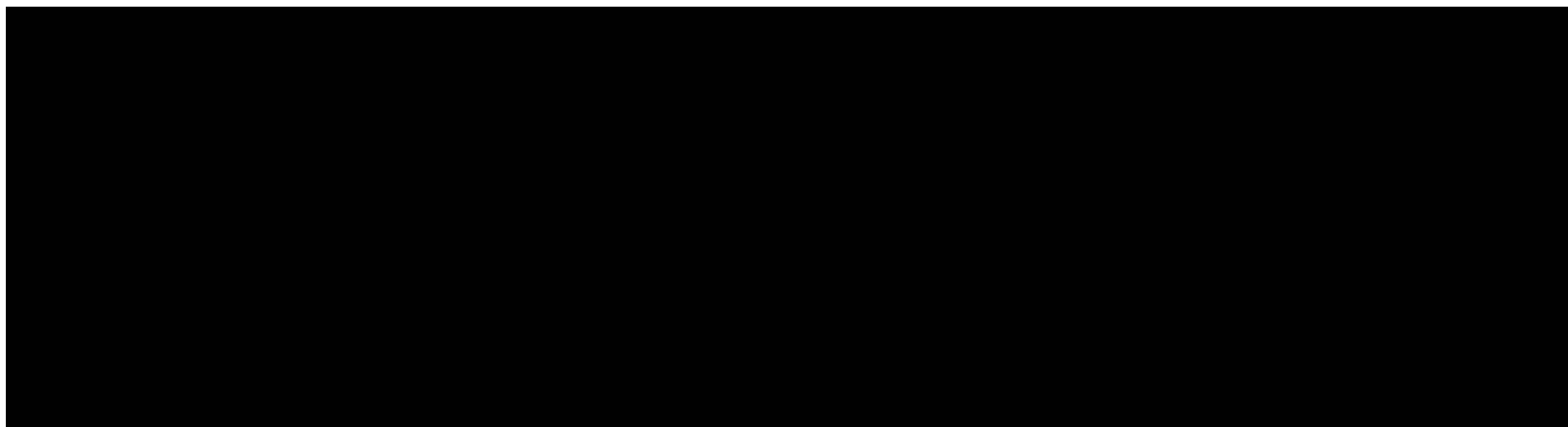
[Redacted text block]

[Redacted text block]

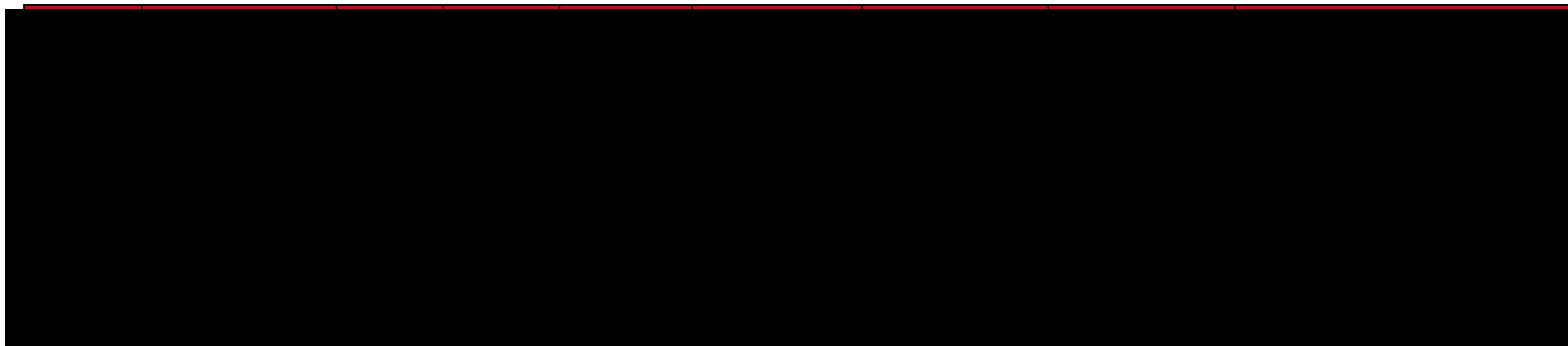
[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

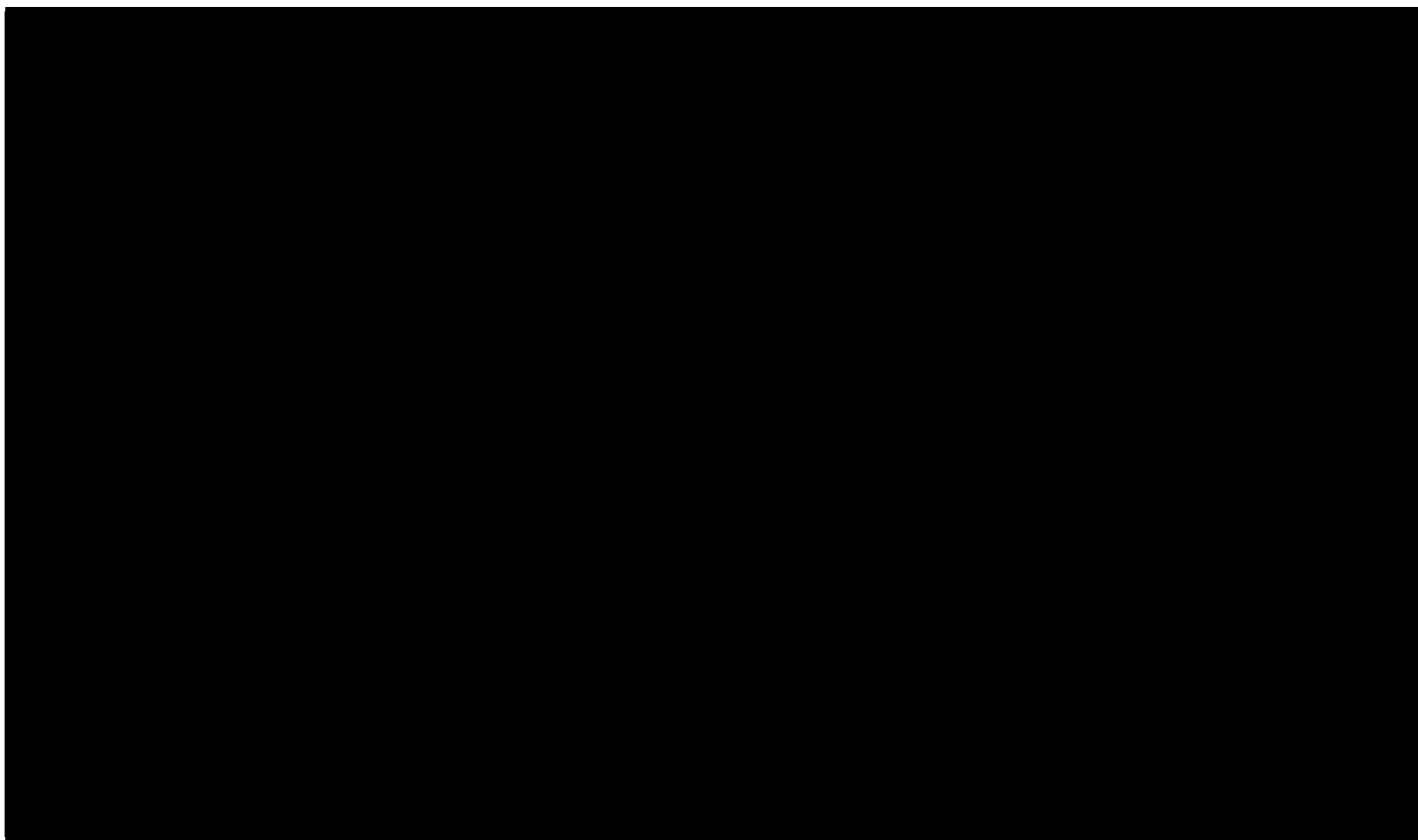
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[REDACTED]

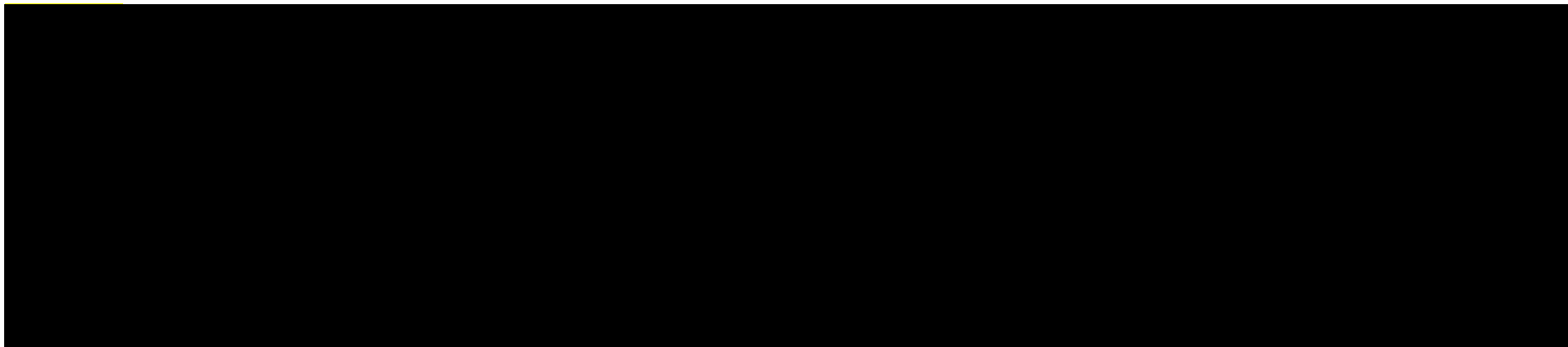
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena skuteczności trastuzumabu derukstekanu vs T-DM1 na podstawie randomizowanego badania *DESTINY-Breast03*

Ocenę skuteczności trastuzumabu derukstekanu vs T-DM1 przeprowadzono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Cortés 2022*, abstraktu konferencyjnego *Cortés 2021* i materiałów konferencyjnych *Cortés 2021* oraz *Hurvitz 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 14,3 miesiąca (zakres: 0,7; 29,8) w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca (zakres: 0,7; 25,1) w grupie kontrolnej. W ramach niniejszej analizy na podstawie materiałów konferencyjnych przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,5 mies. (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd i 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1. Natomiast na podstawie publikacji pełnotekstowej przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd i 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1.

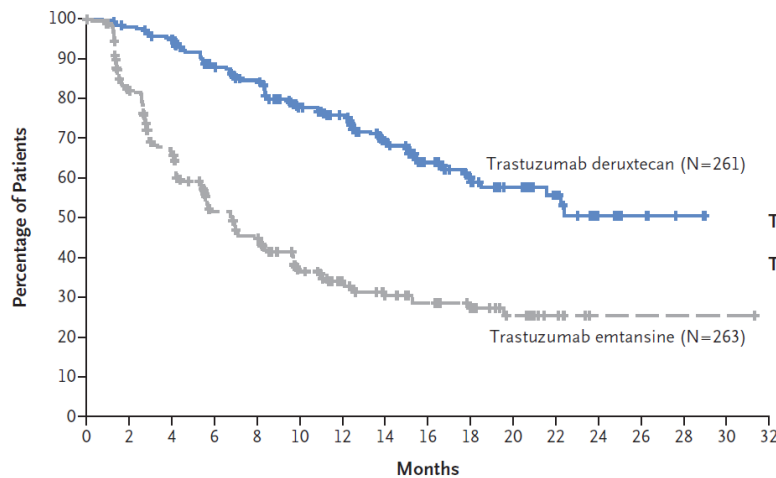
Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

6.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *DESTINY-Breast03* mediana PFS według zaślepionej, należyj centralnej komisji (BICR) nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wynosiła 6,8 miesiąca. Stosowanie T-DXd w porównaniu z T-DM1 jest związane z **istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka progresji choroby o 72%** (HR=0,28 (95% CI: 0,22; 0,37)).

A Progression-free Survival



	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	12-Mo Progression-free Survival (95% CI) %
Trastuzumab Deruxtecan	NR (18.5–NE)	75.8 (69.8–80.7)
Trastuzumab Emtansine	6.8 (5.6–8.2)	34.1 (27.7–40.5)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.28 (95% CI, 0.22–0.37)
P<0.001

No. at Risk

Trastuzumab deruxtecan	261	250	240	214	200	168	150	112	79	53	36	25	10	5	2	
Trastuzumab emtansine	263	200	155	108	93	65	51	37	29	21	12	6	1	1	1	0

Rysunek 7.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR

W podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania również wykazano kilkukrotne wydłużenie mediany PFS: 15 miesięcy w grupie badanej względem 3 miesięcy w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie korzyść z zastosowania trastuzumabu derukstekanu w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano we wszystkich kluczowych podgrupach chorych, wśród chorych wcześniej leczonych pertuzumabem, stosujących uprzednio 0-1 i ≥ 2 linie leczenia, czy chorych z chorobą trzewną

W poniższej tabeli przedstawiano szczegółowe wyniki jak również w załączniku 18.2.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS – ocena według BICR									
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Ogółem		Nie osiągnięto (18,5; n/o)	261	6,8 (5,6; 8,2)	263	0,28 (0,22; 0,37)	TAK p<0,001
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w wywiadzie	Tak	15,0 (12,6; 22,2)	62	5,7 (2,9; 7,1)	52	0,38 (0,23; 0,64)	TAK
			Nie	n/o (22,4; n/o)	199	7,0 (5,5; 9,7)	211	0,27 (0,19; 0,37)	TAK
PFS – ocena według badacza									
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Ogółem		25,1 (22,1; n/o)	261	7,2 (6,8; 8,3)	263	0,26 (0,20; 0,35)	TAK p<0,001
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvítz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	Tak	15,0 (12,5; 22,2)	43	3,0 (2,8; 5,8)	39	0,25 (0,13; 0,45)	TAK
			Nie	n/o (22,2; n/o)	218	7,1 (5,6; 9,7)	224	0,30 (0,22; 0,40)	TAK

6.1.2. Wskaźnik PFS

W badaniu *DESTINY-Breast03* 12-mies. wskaźnik PFS według badacza wynosił 76,3% w grupie stosującej T-DXd oraz 34,9% w grupie kontrolnej. Zbliżone wyniki osiągnięto w odniesieniu do 12-mies. wskaźnika PFS według BICR, który wyniósł 75,8% w grupie interwencji badanej oraz 34,1% w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

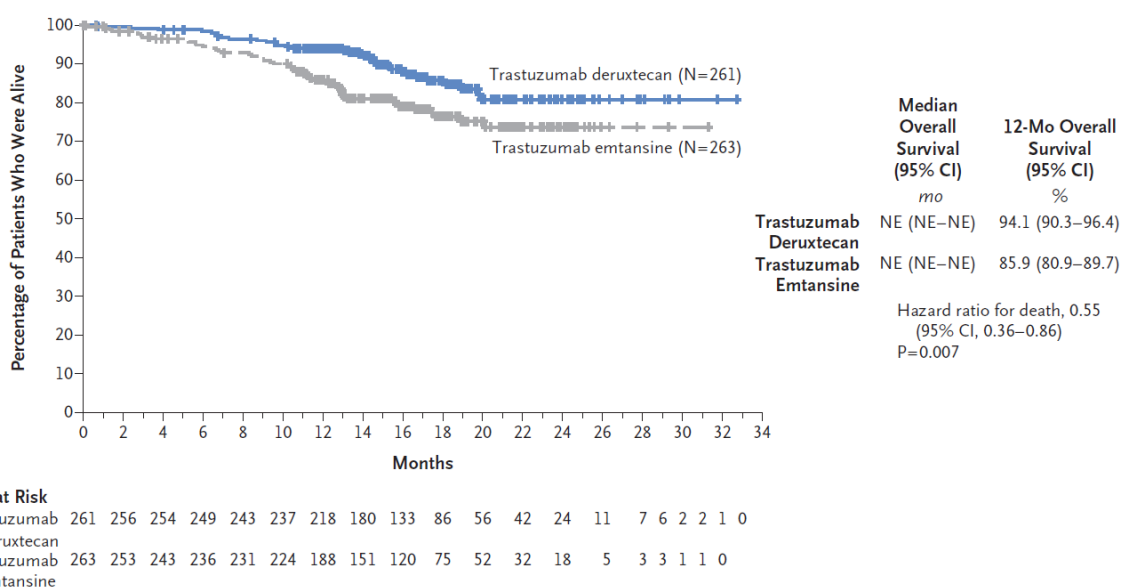
Tabela 18.
Wskaźnik PFS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		Różnica
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
Wskaźnik 12-mies. PFS ocena według badacza							
<i>DESTINY-Breast03</i> (Cortés 2022)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Ogółem	75,8 (69,8; 80,7)	261	34,1 (27,7; 40,5)	263	41,7
<i>DESTINY-Breast03</i> (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	72,0 (55,0; 83,5)	43	20,9 (8,7; 36,6)	39	51,1
		Brak przerzutów do mózgu w momencie włączenia do badania	76,5 (70,0; 81,8)	218	36,4 (29,4; 43,4)	224	40,1
Wskaźnik 12-mies. PFS ocena według BICR							
<i>DESTINY-Breast03</i> (Cortés 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Ogółem	75,8 (69,8; 80,7)	261	34,1 (27,7; 40,5)	263	41,7
Wskaźnik 18-mies. PFS ocena według BICR							
Wskaźnik 24-mies. PFS ocena według BICR							

6.2. Przeżycie całkowite

6.2.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *DESTINY-Breast03* mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup. Potwierdzono jednak silny trend w kierunku poprawy całkowitych przeżyć w grupie leczonej trastuzumabem deruxtekanem, na co wskazuje aż 45%-owa redukcja ryzyka zgonu.



Rysunek 8. Czas przeżycia całkowitego

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS							
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	n/o (n/o; n/o)	261	n/o (n/o; n/o)	263	0,55 (0,36; 0,86)	p=0,007*

*nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości $p < 0,000265$, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup

6.2.2. Wskaźnik OS

Wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 94,1% w grupie stosującej T-DXd oraz 85,9% w grupie kontrolnej. Natomiast 24-mies. wskaźnik OS wyniósł 80,8% w grupie chorych otrzymujących T-DXd i 73,7% w grupie stosującej T-DM1.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Wskaźnik OS – ocena wg BIRC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	T-DXd		T-DM1		Różnica
		Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
Wskaźnik 12-mies. OS						
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	94,1 (90,3; 96,4)	261	85,9 (80,9; 89,7)	263	8,2
Wskaźnik 18-mies. OS						
<i>DESTINY-Breast03 (EMA 2022)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	85,7 (79,8; 90,0)	261	76,5 (69,8; 81,8)	263	9,2
Wskaźnik 24-mies. OS						
<i>DESTINY-Breast03 (EMA 2022)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	80,8 (73,0; 86,6)	261	73,7 (66,1; 79,9)	263	7,1

6.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *DESTINY-Breast03* potwierdzona ORR według BICR wystąpiła u 79,7% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 34,2% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania CR i PR a także PD.

DCR (tzn. CR+PR+SD) odnotowano łącznie u 97% chorych w grupie badanej oraz u 76,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg BICR										
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	ORR	208 (79,7)	261	90 (34,2)	263	7,54 (5,08; 11,20)	0,45 (0,38; 0,53)	3 (2; 3)	TAK p<0,0001
		CR	42 (16,1)		23 (8,7)		2,00 (1,17; 3,44)	0,07 (0,02; 0,13)	15 (8; 50)	TAK
		PR	166 (63,6)		67 (25,5)		5,11 (3,51; 7,44)	0,38 (0,30; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
		SD	44 (16,9)		112 (42,6)		0,27 (0,18; 0,41)	-0,26 (-0,33; -0,18)	4 (4; 6)	TAK
		PD	3 (1,1)		46 (17,5)		0,05 (0,02; 0,18)	-0,16 (-0,21; -0,12)	7 (5; 9)	TAK
		Nieosiągalne do oceny	6 (2,3)		15 (5,7)		0,39 (0,15; 1,02)	-0,03 (-0,07; -0,0006)	34 (15; 1667)	TAK
		DCR (CR+PR+SD)	252 (96,6)		202 (76,8)		8,46 (4,10; 17,44)	0,20 (0,14; 0,25)	5 (4; 8)	TAK

W badaniu *DESTINY-Breast03* potwierdzona ORR w poszczególnych podgrupach wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd odnotowano także w odniesieniu do częstości występowania PR a także PD. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup chorych przedstawiono w załączniku 18.3.

Występowanie ORR odnotowano istotnie statystycznie częściej w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy T-DXd w tej podgrupie chorych odnotowano w odniesieniu do wszystkich parametrów definiujących odpowiedź na leczenie z wyjątkiem CR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od występowania przerzutów mózgu w momencie włączenia do badania

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Potwierdzone ORR											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	29 (67,4)	43	8 (20,5)	39	8,03 (2,94; 21,94)	0,47 (0,28; 0,66)	3 (2; 4)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	179 (82,1)	218	82 (36,6)	224	7,95 (5,12; 12,34)	0,46 (0,37; 0,54)	3 (2; 3)	TAK
CR											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	2 (4,7)	43	0 (0,0)	39	6,90 (0,42; 112,53)	0,05 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	40 (18,3)	218	23 (10,3)	224	1,96 (1,13; 3,41)	0,08 (0,02; 0,15)	13 (7; 50)	TAK
PR											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	27 (62,8)	43	8 (20,5)	39	6,54 (2,42; 17,65)	0,42 (0,23; 0,61)	3 (2; 5)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	139 (63,8)	218	59 (26,3)	224	4,92 (3,28; 7,38)	0,37 (0,29; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
SD											
		Przerzuty do mózgu w	tak	11 (25,6)	43	22 (56,4)	39	0,27 (0,10; 0,68)	-0,31 (-0,51; -0,11)	4 (2; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	momencie włączenia do badania	nie	33 (15,1)	218	90 (40,2)	224	0,27 (0,17; 0,42)	-0,25 (-0,33; -0,17)	4 (4; 6)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1										
PD											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	1 (2,3)	43	7 (17,9)	39	0,11 (0,01; 0,93)	-0,16 (-0,28; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	2 (0,9)	218	39 (17,4)	224	0,04 (0,01; 0,18)	-0,16 (-0,22; -0,11)	7 (5; 10)	TAK
Niemożliwe do oceny											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	2 (4,7)	43	2 (5,1)	39	0,90 (0,12; 6,73)	-0,05 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	4 (1,8)	218	13 (5,8)	224	0,30 (0,10; 0,95)	-0,04 (-0,08; -0,004)	25 (13; 250)	TAK
DCR (CR+PR+SD)											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	40 (93,0)	43	30 (76,9)	39	4,00 (1,00; 16,06)	0,16 (0,01; 0,31)	7 (4; 100)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1		nie	212 (97,2)	218	172 (76,8)	224	10,68 (4,48; 25,46)	0,20 (0,15; 0,26)	5 (4; 7)	TAK

W badaniu *DESTINY-Breast03* występowanie wewnątrzczaszkowej całkowitej odpowiedzi na leczenie według BICR zaobserwowano u 27,8% w grupie badanej i 2,8% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść T-DXd.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania wewnątrzczaszkowej ogólnej odpowiedzi na leczenie według BICR przy zastosowaniu RECIST 1.1

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg BICR										
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	ORR	23 (63,9)	36	12 (33,3)	36	3,54 (1,34; 9,34)	0,31 (0,09; 0,53)	4 (2; 12)	TAK
		CR	10 (27,8)		1 (2,8)		13,46 (1,62; 111,85)	0,25 (0,09; 0,41)	4 (3; 12)	TAK
		PR	13 (36,1)		11 (30,6)		1,28 (0,48; 3,43)	0,06 (-0,16; 0,27)	n/d	NIE
		nie-CR/nie-PD	6 (16,7)		7 (19,4)		0,83 (0,25; 2,76)	-0,03 (-0,21; 0,15)	n/d	NIE
		SD	4 (11,1)		7 (19,4)		0,52 (0,14; 1,95)	-0,08 (-0,25; 0,08)	n/d	NIE
		PD	1 (2,8)		8 (22,2)		0,10 (0,01; 0,85)	-0,19 (-0,34; -0,05)	n/d	NIE
		Niemożliwe do oceny	0 (0,0)		1 (2,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
		Brak danych	2 (5,6)		1 (2,8)		2,06 (0,18; 23,77)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE

W badaniu *DESTINY-Breast03* mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ogółem nie została osiągnięta w żadnej z grup. W podgrupie chorych z przerzutami do mózgu mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,9 miesięcy w grupie badanej i 7,2 miesięcy w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 24.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie								
<i>DESTINY-Breast03 (EMA 2022)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1-16,6) dla T-DXd	Ogółem	n/o (20,3; n/o)*	261	n/o (12,6; n/o)**	263	b/d	b/d
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia badania	12,9 (8,5; n/o)	43	7,2 (2,8; n/o)	39	b/d	b/d
		Brak przerzutów do mózgu w momencie rozpoczęcia badania	n/o (20,3; n/o)	218	n/o (12,6; n/o)	224	b/d	b/d

*dane ocenzone dla N=150 chorych

**dane ocenzone dla N=59 chorych

6.4. Zmniejszenie rozmiaru guza

U większości chorych z przerzutami do mózgu, dla których dostępne były dane początkowe i po rozpoczęciu badania wystąpiła redukcja rozmiaru guza.

Do analizy tego punktu końcowego włączono 21 chorych z grupy badanej i 23 chorych z grupy kontrolnej, dla których dostępne były dane zarówno z oceny początkowej, jak i po początkowej ocenie zmian docelowych w niezależnym przeglądzie centralnym. U 81% chorych stosujących T-DXd wykazano zmniejszenie wymiarów guza aż o 30% w porównaniu do 47,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 25.
Częstość występowania zmniejszenia rozmiaru guza

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg BICR										
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1-16,6) dla T-DXd	Zmniejszenie rozmiaru guza o $\geq 30\%$	17 (81,0)	21	11 (47,8)	23	4,64 (1,19, 18,10)	0,33 (0,07, 0,60)	4 (2; 15)	TAK
	13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Zwiększenie rozmiaru guza o $\geq 20\%$	0 (0,0)		2 (8,7)		0,14 (0,01; 2,34)	-0,09 (-0,22, 0,05)	n/d	NIE

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

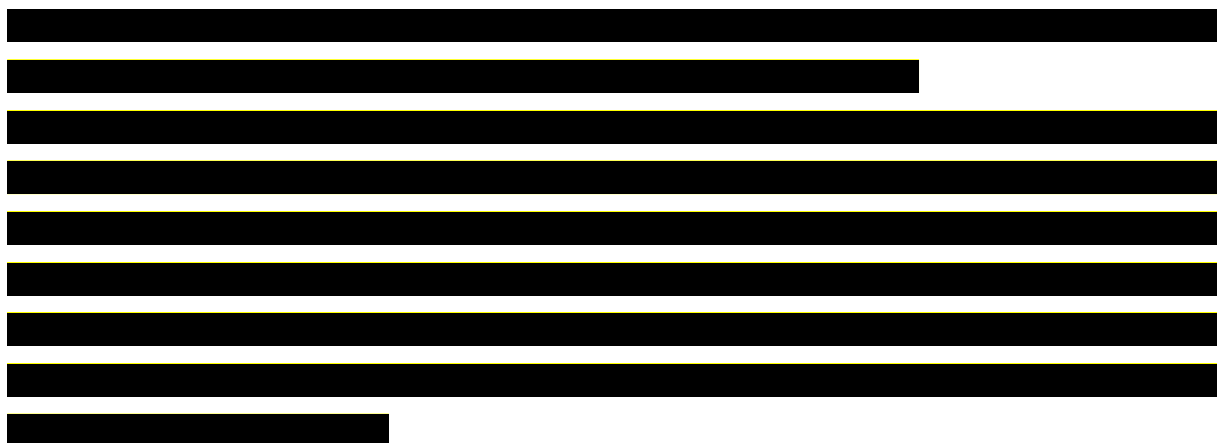
6.5. Ocena jakości życia



Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		MD (95% CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30								
Zmiana jakości życia wg wskaźnika EQ-5D-5L								
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS								
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45								

A table that has been completely redacted with black bars, obscuring all text and data.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Czas do pogorszenia jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30								
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS								
Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45								

7. Ocena skuteczności trastuzumabu derukstekanu na podstawie jednoramiennego badania *DESTINY-Breast01*

Ocenę skuteczności trastuzumabu derukstekanu przeprowadzono na podstawie badania *DESTINY-Breast01* (publikacja *Modi 2020*). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *DESTINY-Breast01* przedstawione w dokumencie *EMA 2020*. Uwzględniono także dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Jerusalem 2020*, *Jerusalem 2021*, *Modi 2020a* oraz dane z *ChPL Enhertu®*. W raporcie uwzględniono także dane przedstawione z posteru *Saura 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- wskaźnik kontroli choroby;
- wskaźnik korzyści klinicznych;
- zmniejszenie rozmiaru guza.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 roku dla której mediana czasu trwania leczenia dla chorych stosujących T-DXd wynosiła 9,97 mies. (zakres: 0,7; 20,5) a mediana okresu obserwacji wynosiła 11,1 mies. (zakres: 0,7; 19,9). Dodatkowo na podstawie dokumentu *EMA 2020* przedstawiono zaktualizowane dane z datą odcięcia 8 czerwca 2020 r. Przedstawiono także dane z posteru *Saura 2021* odcięte 26 marca 2021 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 26,5 miesiąca (zakres 0,7; 39,1)).

7.1. Odpowiedź na leczenie

7.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) (odpowiedź całkowita (CR) i częściowa (PR)) u chorych stosujących trastuzumab derukstekan,

u których wystąpiła progresja choroby w czasie lub po podaniu trastuzumabu emtanzyny i którzy otrzymywali rekomendowaną dawkę trastuzumabu derukstekanu w części 1. i 2. badania. Odpowiedź potwierdzono na podstawie oceny zaślepionej niezależnej centralnej komisji (BICR) wyników badań obrazowych stosując zmodyfikowane kryteria RECIST, wersja 1.1.

W badaniu *DESTINY-Breast01* ORR według BICR wystąpiła ogółem u 60,9% chorych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca. Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 6,0% i 54,9% chorych.

W ramach poszczególnych podgrup chorych odnotowano wyniki zbliżone jak w populacji ogólnej, przy czym największą częstość odpowiedzi na leczenie występowała u chorych wcześniej stosujących pertuzumab w 1. lub 2. linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka piersi (74,5% chorych) i chorych stosujących uprzednio <3 schematy z wykluczeniem terapii hormonalnej (76,5%). Należy przy tym zaznaczyć, że częstość występowania ORR była wysoka także w przypadku chorych stosujących T-DXd po progresji na trastuzumabie emtanzynie (66,7%). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup chorych przedstawiono w załączniku 18.1.

Według danych zaprezentowanych w dokumencie *EMA 2020* dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca, ORR według BICR wystąpiła u 61,4% chorych, zaś ORR według oceny badacza wystąpiła u 66,8% chorych w obu rozpatrywanych okresach obserwacji.

Natomiast według danych z posteru *Saura 2021* ORR dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,5 mies. wystąpiła u 62% chorych, przy czym u 7,1% chorych odnotowano odpowiedź całkowitą a u 54,9% chorych odpowiedź częściową.

W abstrakcie konferencyjnym *Jerusalem 2021* wskazano, że początkowe średnice przerzutów do mózgu były dostępne dla 14 z 24 chorych, a wśród tych chorych częstość występowania ogólnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej według badacza wynosiła 50% (7 z 14 chorych).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd		
			n (%)	N	
Odpowiedź na leczenie wg BICR					
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	ORR	112 (60,9)	184	
		CR	11 (6,0)		
		PR	101 (54,9)		
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>		SD	67 (36,4)		
		<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	PD		3 (1,6)
			Nieemożliwe do oceny		2 (1,1)
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020, ChPL Enhertu)</i>	20,5 (0,7; 31,4)	ORR	113 (61,4)		
		CR	12 (6,5)		
		PR	101 (54,9)		
		SD	66 (35,9)		
		PD	3 (1,6)		
		Nieemożliwe do oceny	2 (1,1)		
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	26,5 (0,7; 39,1)	ORR	114 (62,0)		
		CR	13 (7,1)		
		PR	101 (54,9)		
		SD	65 (35,3)		
		PD	3 (1,6)		
		Nieemożliwe do oceny	2 (1,1)		
Odpowiedź na leczenie wg badacza					
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	ORR	123 (66,8)	184	
		CR	8 (4,3)		
		PR	115 (62,5)		
		SD	56 (30,4)		
		PD	4 (2,2)		
		Nieemożliwe do oceny	1 (0,5)		
	20,5 (0,7; 31,4)	ORR	123 (66,8)		
		CR	9 (4,9)		
		PR	114 (62,0)		
		SD	56 (30,4)		
		PD	4 (2,2)		
		Nieemożliwe do oceny	1 (0,5)		

7.1.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

U chorych stosujących T-DXd mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie według oceny niezależnego komitetu wynosiła 1,6 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			Mediana (95% CI)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020, EMA 2020)</i>	7,8 mies. (b/d)	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie według oceny niezależnego komitetu	1,6 (1,4; 2,6)*^	184

*odstęp czasu, który odpowiadał czasowi do pierwszego obrazowania po rozpoczęciu badania

^na posterze *Saura 2021* wskazano 1,6 (1,4; 2,7)

7.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *DESTINY-Breast01* mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 14,8 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca. Dla dłuższego okresu obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 20,8 miesiąca. Dla okresu obserwacji wynoszącego 26,5 mies. mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 18,2 mies.

W ramach analizowanych podgrup mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła od 13,8 do 16,9 miesięcy, więc była zbliżona względem danych dla populacji ogólnej.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

Tabela 30.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa	T-DXd	
				Mediana (95% CI)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020, EMA 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)^	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (u chorych z odpowiedzią na leczenie) na podstawie oceny niezależnego komitetu [mies.]	Ogółem	14,8 (13,8; 16,9)#	112^^
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>	20,5 (0,7; 31,4)			20,8 (15,0; n/o)###	112**^^^

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa	T-DXd	
				Mediana (95% CI)	N
DESTINY-Breast01 (Saura 2021)	26,5 (0,7; 39,1)			18,2 (15,0; n/o)	114
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)	11,1 mies. (0,7; 19,9)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.]	Chorzy HR-dodatni	13,8 (9,7; 15,0)	54
			Chorzy HR-ujemni	14,8 (14,8; n/o)	55
			Chorzy stosujący uprzednio pertuzumab	15,0 (14,8; n/o)	76
			Chorzy którzy nie stosowali uprzednio pertuzumabu	13,8 (9,0; 13,8)	34
DESTINY-Breast01 (Jerusalem 2021)			Chorzy z przerzutami do mózgu	16,9 (5,7; 16,9)	24

*ChPL Enhertu®: obejmuje 73 chorych z ocenianymi danymi

**1 chory miał odpowiedź częściową przed datą odcięcia danych 8 czerwca 2020 r. którą potwierdzono po dacie odcięcia. Chory miał potwierdzoną najlepszą odpowiedź na leczenie w postaci odpowiedzi częściowej, ale nie został uwzględniony w analizie czasu trwania odpowiedzi na leczenie

^w dokumencie EMA 2020 wskazano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 mies.

^^progresja choroby lub zgon wystąpiła u 29 (25,9%) chorych, dane oceniano u 83 (74,1%) chorych

^^^progresja choroby lub zgon u 39 (34,8%) chorych, dane oceniano u 73 (65,2%) chorych

W przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca u 81,3% chorych zaobserwowano odpowiedź ≥ 6 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Odpowiedź na leczenie trwająca ≥ 6 miesięcy

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa	T-DXd	
				n (%)	N
DESTINY-Breast01 (ChPL Enhertu®)	11,1 mies. (0,7; 19,9) [^]	Odpowiedź na leczenie trwająca ≥ 6 miesięcy	Ogółem	91 (81,3) [#]	112
	20,5 (0,7; 31,4)			91 (81,5) ^{##}	113

[#]95% CI: 71,9; 87,8

^{##}95% CI: 72,2; 88,0

7.2. PFS

7.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Mediana PFS wynosiła od 16,4 do 19,4 miesiąca, w zależności od analizowanego punktu odcięcia danych. Mediana PFS wzrasta wraz z dłuższym okresem obserwacji, przy czym w trakcie 2 ostatnich obserwacji nie ulegała już zmianie, osiągając swoją największą wartość w wysokości 19,4 miesiąca.

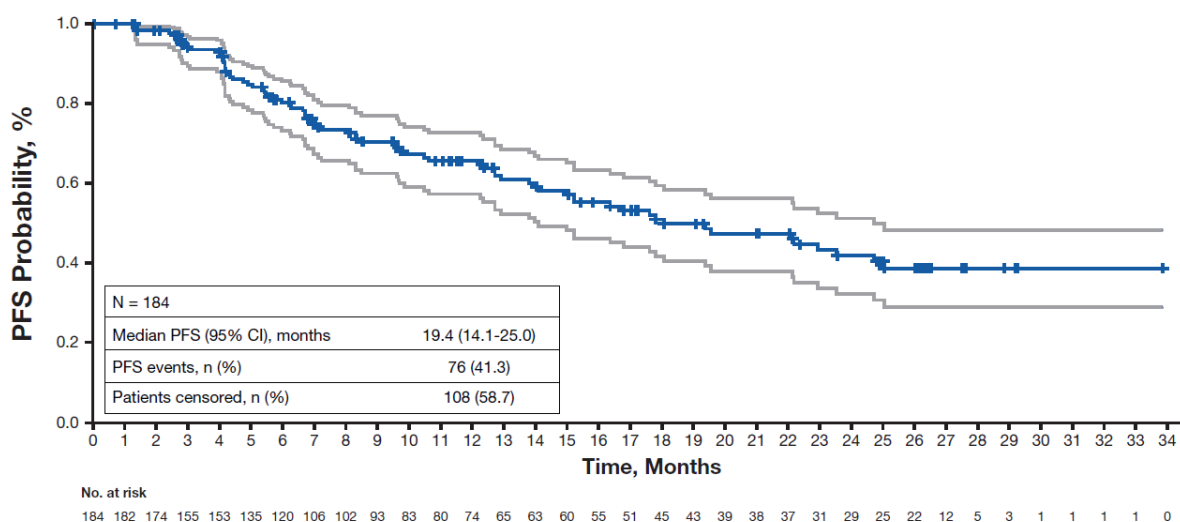
W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 32.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			Mediana (95% CI)	N
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 mies. (0,7; 19,9)	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	16,4 (12,7; n/o)	184
			18,1 (6,7; 18,1)	24*
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)	20,5 (0,7; 31,4)		19,4 (14,1; n/o)	184
			DESTINY-Breast01 (Saura 2021)	26,5 (0,7; 39,1)

*wśród 24 chorych którzy byli włączeni z leczonymi i bezobjawowymi przerzutami do mózgu

Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe dane.



Rysunek 9
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

7.3. Przeżycie całkowite

7.3.1. Czas przeżycia całkowitego

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. A dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 20,5 miesiąca mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu *DESTINY-Breast01* wynosiła 24,6 miesiąca. Według danych z posteru *Saura 2021* dla 31,1 mies. obserwacji mediana OS wynosiła 29,1 mies.

Częstość rocznego przeżycia chorych wynosiła 85% natomiast dwuletniego 58%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 33.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			Mediana (95% CI)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	Czas przeżycia całkowitego	n/o (n/o; n/o)*^	184
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>	20,5 (0,7; 31,4)		24,6 (23,1; n/o)^#	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	31,1 (30,7; 32,0)		29,1 (24,6; 36,1)^^^	

*szacowane ogólne przeżycie wynosiło 93,9% (95% CI: 89,3; 96,6) po 6 miesiącach i 86,2% (95% CI: 79,8; 90,7) po 12 miesiącach

^wskaźnik OS po 12 mies. wynosił 0,86 (95% CI: 0,80; 0,91), a po 18 mies. n/o

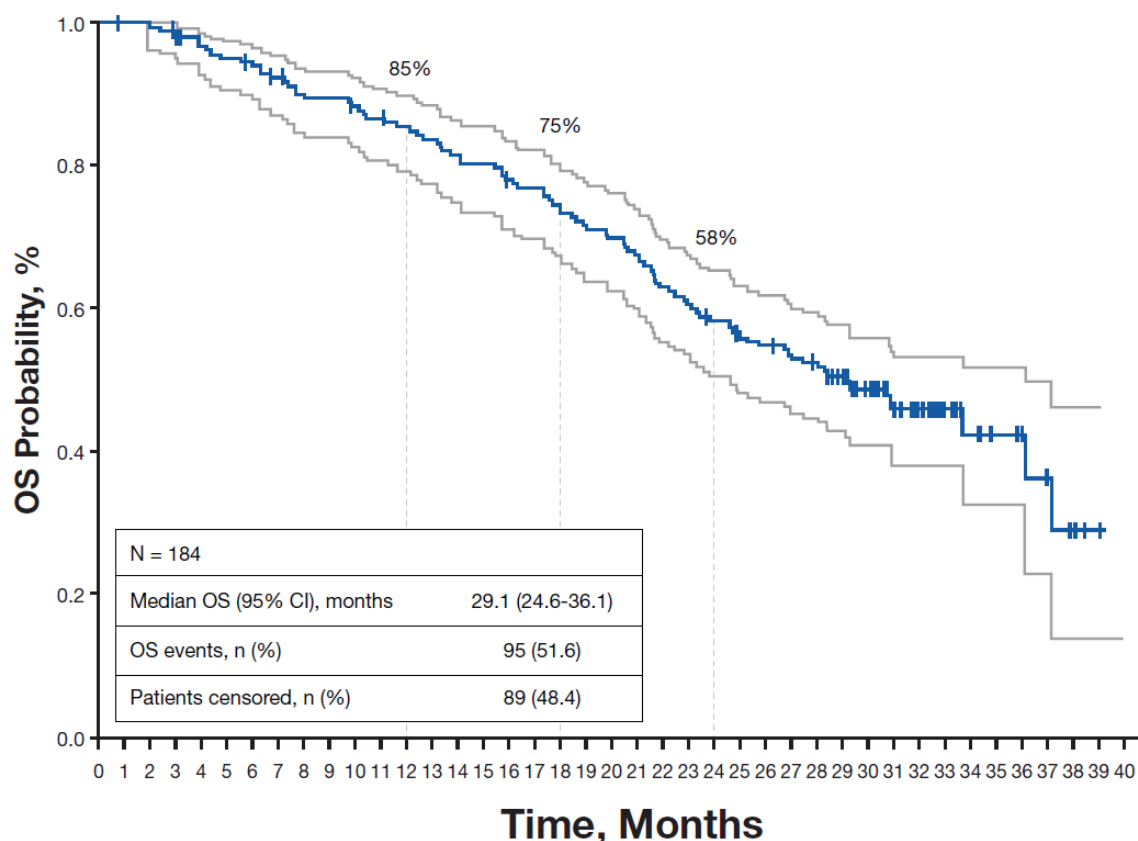
^^wskaźnik OS po 12 mies. wynosił 0,85 (95% CI: 0,79; 0,90), a po 18 mies. 0,74 (0,67; 0,80)

^^^wskaźnik OS po 12 mies. wynosił 85% (95% CI: 79; 90), po 18 mies. 75% (95% CI: 67; 80) a po 24 mies. 58% (95% CI: 51; 65)

#w dokumencie *EMA 2020* wskazano, że kolejna data odcięcia danych jest planowana na drugi kwartał 2021 roku

Według danych z posteru *Saura 2021* częstość występowania zgonu w czasie 31,1 mies. obserwacji chorych wynosiła 51,6%.

Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe dane.



Rysunek 10
Czas przeżycia całkowitego

7.4. DCR

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowano jako częstość występowania CR, PR lub SD. Zarówno według oceny niezależnego komitetu, jak i według oceny badacza DCR wynosił 97,3%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Wskaźnik DCR

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	DCR według oceny niezależnego komitetu	179 (97,3)	184
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>		DCR według oceny badacza		

7.5. CBR

Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) w publikacji *Modi 2020* definiowano jako utrzymywanie się CR, PR lub SD przez co najmniej 6 miesięcy, natomiast w *EMA 2020* jako utrzymywanie się CR, PR lub SD przez więcej niż 6 miesięcy. Wartość CBR w publikacji *Modi 2020* określono na 76,1%. Z kolei w dokumencie *EMA 2020* CBR według oceny niezależnego komitetu wynosił 70,7%, a według oceny badacza 71,7%.

W tabeli przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 35.
Wskaźnik CBR

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	CBR	140 (76,1)	184
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>		CBR według oceny niezależnego komitetu	130 (70,7)	
		CBR według oceny badacza	132 (71,7)	

7.6. Zmniejszenie rozmiaru guza

U większości chorych dla których dostępne były dane początkowe i po rozpoczęciu badania wystąpiła redukcja rozmiaru guza.

Wielkość zmian sumy średnic guzów mierzalnych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Do analizy tego punktu końcowego włączono 168 spośród 184 chorych, dla których dostępne były dane zarówno z oceny początkowej, jak i po początkowej ocenie zmian docelowych w niezależnym przeglądzie centralnym. U zdecydowanej większości chorych wykazano zmniejszenie wymiarów guza aż o 30%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 36.
Częstość występowania zmniejszenia rozmiaru guza

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa	T-DXd	
				n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 mies. (0,7; 19,9)	Zmniejszenie rozmiaru guza o $\geq 30\%$	Ogółem	164 (97,6)	168
		Zwiększenie rozmiaru guza o $\geq 20\%$		4 (2,4)	

*na podstawie danych odczytanych z wykresu

8. Ocena skuteczności T-DXd względem LAP+KAP

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

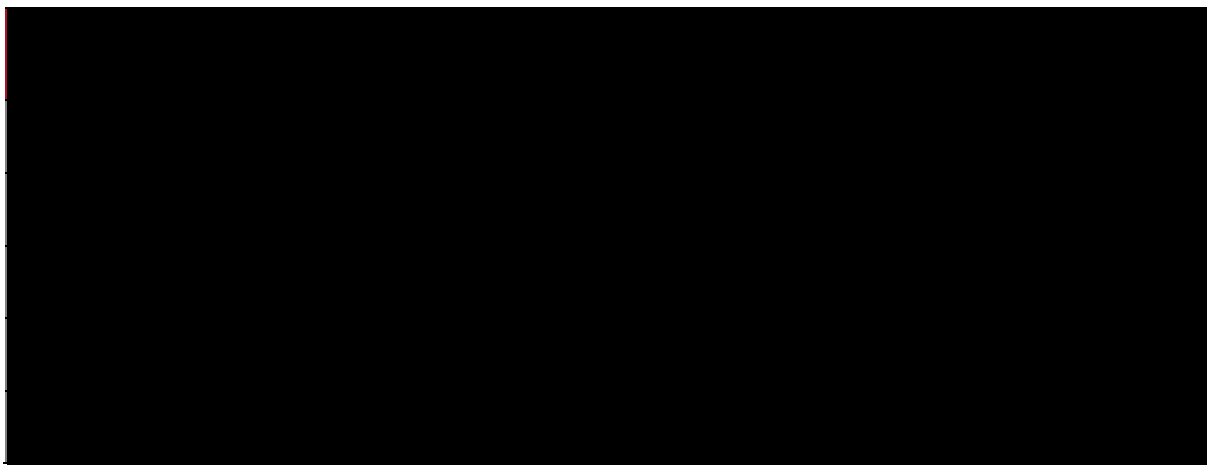
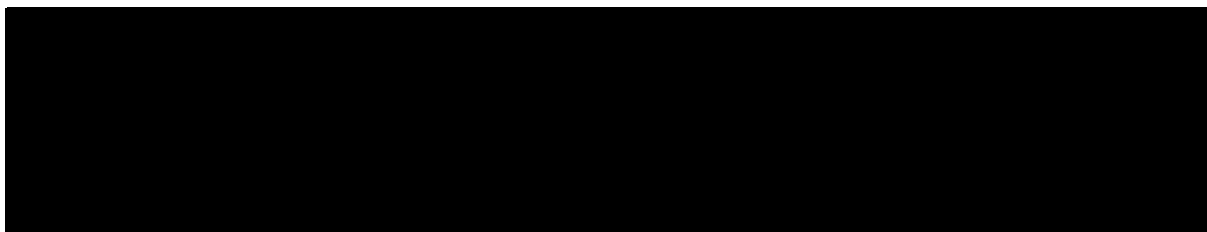
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Ocena skuteczności T-DXd względem KAP i WIN na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



10. Ocena bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu vs T-DM1 na podstawie randomizowanego badania *DESTINY-Breast03*

Ocenę bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu przeprowadzono na podstawie publikacji pełnotekstowej *Cortés 2022* oraz abstraktu konferencyjnego *Cortés 2021* i materiałów konferencyjnym *Cortés 2021* oraz *Hurvitz 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgon z powodu działań niepożądanych;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia;
- zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 14,3 miesiąca (zakres: 0,7; 29,8) w grupie badanej oraz 6,9 miesiąca (zakres: 0,7; 25,1) w grupie kontrolnej. W ramach niniejszej analizy na podstawie materiałów konferencyjnych przedstawiono dane dla 15,5 mies. obserwacji (zakres 15,1; 16,6) dla T-DXd i 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1. Natomiast na podstawie publikacji pełnotekstowej przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd i 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1.

Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W związku z powyższym w analizie jako dodatkowe źródło danych uwzględniono wyniki obrazujące profil bezpieczeństwa obu leków wyrażony w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia (TEAE) na pacjentorok. Taki wskaźnik w sytuacji braku równowagi w czasie trwania terapii pozwala na bardziej obiektywną ocenę profilu bezpieczeństwa. Całkowita ekspozycja wynosiła 292,86 pacjentolat w grupie T-DXd oraz 174,48 pacjentolat w grupie T-DM1.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

10.1. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia na pacjentorok

Ze względu na braku równowagi w czasie trwania terapii T-DXd w porównaniu z T-DM1 uwzględniono również wyniki obrazujące profil bezpieczeństwa obu leków wyrażony w postaci częstości występowania zdarzeń na pacjentorok.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na posterze *Hurvitz 2021* częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok wynosiła 0,87 w grupie badanej i 1,43 w grupie kontrolnej.

W grupie badanej niższa niż w grupie kontrolnej była również częstość występowania na pacjentorok zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych na pacjentorok związanych z przerwaniem leczenia, redukcją dawki i zgonem była zbliżona w obu grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowana czasem leczenia¹³

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1	
			Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N	Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1-16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	0,87	257	1,43	261
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ≥ 3 . Stopnia	0,46		0,72	
		Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	0,17		0,27	

¹³ Całkowita liczba lat ekspozycji chorych wynosiła 292,86 lat w przypadku T-DXd i 174,48 lat w przypadku T-DM1

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	T-DXd		T-DM1	
			Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N	Częstość występowania zdarzeń na pacjentorok	N
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z przerwaniem leczenia	0,12		0,11	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z redukcją dawki	0,19		0,19	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane ze zgonem	0,02		0,03	

10.2. Zgon z powodu działań niepożądanych

W badaniu *DESTINY-Breast03* zgon z powodu działań niepożądanych nie wystąpił w żadnej z grup.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 46.
Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zgon z powodu działań niepożądanych										
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Zgon z powodu działań niepożądanych	Ogółem	0 (0,0)	257	0 (0,0)	261	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O

10.3. Ciężkie działania niepożądane

Pomimo znaczącej różnicy w czasie trwania terapii ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły jedynie nieznacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie działania niepożądane										
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Ogółem	28 (10,9)	257	16 (6,1)	261	1,87 (0,99; 3,55)	0,05 (-0,0003; 0,10)	N/O

10.4. Działania niepożądane

W badaniu *DESTINY-Breast03* działania niepożądane ogółem wystąpiły u 98,1% chorych w grupie badanej oraz u 86,6% chorych z grupy kontrolnej. Działania niepożądane związane z przerwaniem leczenia i działania niepożądane związane z redukcją dawki również wystąpiły częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Co istotne pomimo różnic w czasie trwania terapii w przypadku częstość występowania działań niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia była tylko nieznacznie wyższa w grupie badanej.

Szczegółowe wyniki dotyczące rezultatu przebiegu śródmiąższowej choroby płuc/ zapalenia płuc przedstawiono w załączniku 18.4.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 48.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	252 (98,1)	257	226 (86,6)	261	7,81 (3,01; 20,26)	0,11 (0,07; 0,16)	NNH=9 (6; 14)	N/O
			≥3	116 (45,1)		104 (39,8)		1,24 (0,88; 1,76)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	N/O
		Działania niepożądane związane z przerwaniem leczenia*	Ogółem	33 (12,8)		13 (5,0)		2,81 (1,44; 5,47)	0,08 (0,03; 0,13)	NNH=12 (7; 33)	N/O
		Działania niepożądane związane z redukcją dawki**	Ogółem	55 (21,4)		33 (12,6)		1,88 (1,17; 3,01)	0,09 (0,02; 0,15)	NNH=11 (6; 50)	N/O
		Działania niepożądane związane z przerwaniem dawkowania	Ogółem	91 (35,4)		34 (13,0)		3,66 (2,35; 5,69)	0,22 (0,15; 0,30)	NNH=4 (3; 6)	N/O
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Neutropenia [^]	Ogółem	110 (42,8)	257	29 (11,1)	261	5,99 (3,79; 9,47)	0,32 (0,25; 0,39)	NNH=3 (2; 4)	N/O
			≥3	49 (19,1)		8 (3,1)		7,45 (3,45; 16,08)	0,16 (0,11; 0,21)	NNH=6 (4; 9)	N/O
		Niedokrwistość ^{^^}	Ogółem	78 (30,4)		37 (14,2)		2,64 (1,70; 4,09)	0,16 (0,09; 0,23)	NNH=6 (4; 11)	N/O
			≥3	15 (5,8)		11 (4,2)		1,41 (0,63; 3,13)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	N/O
		Leukopenia ^{^^^}	Ogółem	77 (30,0)		20 (7,7)		5,15 (3,04; 8,74)	0,22 (0,16; 0,29)	NNH=4 (3; 6)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Trombocytopenia#	≥3	17 (6,6)		1 (0,4)		18,42 (2,43; 139,44)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	N/O
			Ogółem	64 (24,9)		135 (51,7)		0,31 (0,21; 0,45)	-0,27 (-0,35; -0,19)	NNT=4 (3; 6)	N/O
			≥3	18 (7,0)		65 (24,9)		0,23 (0,13; 0,40)	-0,18 (-0,24; -0,12)	NNT=6 (5; 9)	N/O
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Obniżenie apetytu	Ogółem	67 (26,1)	257	33 (12,6)	261	2,44 (1,54; 3,86)	0,13 (0,07; 0,20)	NNH=7 (5; 14)	N/O
			≥3	3 (1,2)		0 (0,0)		7,56 (0,78; 73,04)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	N/O
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	ILD/ zapalenie płuc ^o	Ogółem	27 (10,5)***	257	5 (1,9)***	261	6,01 (2,28; 15,87)	0,09 (0,04; 0,13)	NNH=11 (7; 25)	N/O
			1.	7 (2,7)		4 (1,5)		1,80 (0,52; 6,22)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	N/O
			2.	18 (7,0)		1 (0,4)		19,58 (2,59; 147,81)	0,07 (0,03; 0,10)	NNH=14 (10; 33)	N/O
			3.	2 (0,8)		0 (0,0)		7,53 (0,47; 120,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	N/O
			4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
Zaburzenia żołądka i jelit															
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Nudności	Ogółem	187 (72,8)	257	72 (27,6)	261	7,01 (4,77; 10,32)	0,45 (0,37; 0,53)	NNH=2 (1; 2)	N/O				
			≥3	17 (6,6)		1 (0,4)		18,42 (2,43; 139,44)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	N/O				
		Wymioty	Ogółem	113 (44,0)		15 (5,7)		12,87 (7,23; 22,91)	0,38 (0,32; 0,45)	NNH=2 (2; 3)	N/O				
			≥3	4 (1,6)		1 (0,4)		4,11 (0,46; 37,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	N/O				
		Biegunka	Ogółem	61 (23,7)		10 (3,8)		7,81 (3,90; 15,64)	0,20 (0,14; 0,26)	NNH=5 (3; 7)	N/O				
			≥3	1 (0,4)		1 (0,4)		1,02 (0,06; 16,32)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O				
		Zaparcia	Ogółem	58 (22,6)		25 (9,6)		2,75 (1,66; 4,56)	0,13 (0,07; 0,19)	NNH=7 (5; 14)	N/O				
			≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O				
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej													
		<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Łysienie ^{##}		Ogółem		93 (36,2)	257	6 (2,3)	261	24,10 (10,32; 56,31)	0,34 (0,28; 0,40)	NNH=2 (2; 3)	N/O
						≥3		1 (0,4)		0 (0,0)		7,50 (0,15; 378,27)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd	Zmęczenie ^{###}	Ogółem	115 (44,7)	257	77 (29,5)	261	1,94 (1,35; 2,78)	0,15 (0,07; 0,23)	NNH=6 (4; 14)	N/O
	15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1		≥3	13 (5,1)		2 (0,8)		6,90 (1,54; 30,89)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	N/O
Badania diagnostyczne											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd	Wzrost AspAT	Ogółem	60 (23,3)	257	97 (37,2)	261	0,51 (0,35; 0,76)	-0,14 (-0,22; -0,06)	NNT=8 (5; 17)	N/O
			≥3	2 (0,8)		13 (5,0)		0,15 (0,03; 0,67)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	N/O
	15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Wzrost AIAT	Ogółem	50 (19,5)	71 (27,2)	0,65 (0,43; 0,98)	-0,08 (-0,15; -0,005)	NNT=13 (7; 200)	N/O		
			≥3	4 (1,6)	12 (4,6)	0,33 (0,10; 1,03)	-0,03 (-0,06; -0,0008)	NNT=34 (17; 1 250)	N/O		

*najczęstsze TEAE związane z przerwaniem leczenia to ILD/zapalenie płuc (8,2%) w grupie badanej oraz trombocytopenia w grupie kontrolnej (2,7). Choroba śródmiąższowa płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za ILD i związane ze stosowaniem leku (w tym przypadki potencjalnej ILD / na podstawie MedDRA v23.0 dla wąskiej ILD SMQ, wybrane terminy z szerokiego ILD SMQ oraz niewydolność oddechowa i ostra niewydolność oddechowa). Trombocytopenia obejmuje preferowane terminy zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

**najczęstsze TEAE związane z redukcją dawki to nudności (6,2%) i neutropenia (3,5%) w grupie badanej oraz trombocytopenia (4,2%) i zwiększenie AIAT i AspAT (każde u 2,7% chorych) w grupie kontrolnej. Neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i neutropenię

***w abstrakcie Cortés 2021 wskazano że większość (9.7%) o nasileniu 1/2 oraz brak zdarzeń o nasileniu 4/5 w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wszystkie zdarzenia miały nasilenie 1/2

^obejmuje obniżenie liczby neutrofilów oraz neutropenię

^^obejmuje obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość, obniżenie hematokrytu

^^^obniżenie liczby białych krwinek i leukopenia

#obniżenie liczby płytek krwi i trombocytopenia

##o 1. stopniu nasilenia: grupa badana = 26,5%, grupa kontrolna = 2,3%; o 2. stopniu nasilenia, grupa badana = 9,3%.

###zmęczenie, astenia, złe samopoczucie

◇zdarzenie szczególnego zainteresowania; wykluczono chorych z ILD/zapaleniem płuc wymagających podania steroidów w wywiadzie

10.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano ze zbliżoną częścią w grupie badanej i kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	Ogółem	49 (19,1)	257	47 (18,0)	261	1,07 (0,69; 1,67)	0,01 (-0,06; 0,08)	N/O

10.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

W badaniu *DESTINY-Breast03* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem wystąpiły częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

Co istotne pomimo różnic w czasie trwania terapii w przypadku częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia była tylko nieznacznie wyższa w grupie badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 50.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	Ogółem	256 (99,6)	257	249 (95,4)	261	12,34 (1,59; 95,59)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (14; 50)	N/O
			≥3.	134 (52,1)		126 (48,3)		1,17 (0,83; 1,65)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	N/O
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z przerwaniem leczenia	Ogółem	35 (13,6)		19 (7,3)		2,01 (1,12; 3,61)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	N/O
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z redukcją dawki	Ogółem	55 (21,4)		33 (12,6)		1,88 (1,17; 3,01)	0,09 (0,02; 0,15)	NNH=11 (6; 50)	N/O
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane z przerwaniem dawkowania	Ogółem	113 (44,0)		61 (23,4)		2,57 (1,76; 3,75)	0,21 (0,13; 0,29)	NNH=4 (3; 7)	N/O
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia związane ze zgonem	Ogółem	5 (1,9)		5 (1,9)		1,02 (0,29; 3,55)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	N/O
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Neutropenia [^]	Ogółem	110 (42,8)	257	31 (11,9)	261	5,55 (3,54; 8,70)	0,31 (0,24; 0,38)	NNH=3 (2; 4)	N/O
			≥3.	49 (19,1)		8 (3,1)		7,45 (3,45; 16,08)	0,16 (0,11; 0,21)	NNH=6 (4; 9)	N/O
		Niedokrwistość ^{^^}	Ogółem	84 (32,7)		45 (17,2)		2,33 (1,54; 3,52)	0,15 (0,08; 0,23)	NNH=6 (4; 12)	N/O
			≥3.	15 (5,8)		11 (4,2)		1,41 (0,63; 3,13)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	N/O
		Leukopenia ^{^^^}	Ogółem	78 (30,4)		22 (8,4)		4,73 (2,84; 7,89)	0,22 (0,15; 0,28)	NNH=4 (3; 6)	N/O
			≥3.	17 (6,6)		1 (0,4)		18,42 (2,43; 139,44)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	N/O
		Trombocytopenia [#]	Ogółem	66 (25,7)		139 (53,3)		0,30 (0,21; 0,44)	-0,28 (-0,36; -0,20)	4 (3; 5)	N/O
			≥3.	18 (7,0)		65 (24,9)		0,23 (0,13; 0,40)	-0,18 (-0,24; -0,12)	6 (5; 9)	N/O
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Obniżenie apetytu	Ogółem	75 (29,2)	257	44 (16,9)	261	2,03 (1,33; 3,10)	0,12 (0,05; 0,20)	NNH=8 (5; 20)	N/O
			≥3.	3 (1,2)		0 (0,0)		7,56 (0,78; 73,04)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	N/O
Zaburzenia serca											
<i>DESTINY-Breast03 (Cortés 2022)</i>	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	LVEF obniżona*	Ogółem	7 (2,7)	257	1 (0,4)	261	7,28 (0,89; 59,60)	0,02 (0,002; 0,04)	NNH=50 (25; 500)	N/O
			1.	1 (0,4)**		0 (0,0)		7,50 (0,15; 378,27)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			2.	6 (2,3)***		1 (0,4)***		6,22 (0,74; 51,99)	0,02 (-0,0004; 0,04)	n/d	N/O
			3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
			4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)</i>	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Nudności	Ogółem	195 (75,9)	257	79 (30,3)	261	7,25 (4,91; 10,69)	0,46 (0,38; 0,53)	NNH=2 (1; 2)	N/O
			≥3.	17 (6,6)		1 (0,4)		18,42 (2,43; 139,44)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11;33)	N/O
		Wymioty	Ogółem	126 (49,0)		26 (10,0)		8,69 (5,42; 13,95)	0,39 (0,32; 0,46)	NNH=2 (2; 3)	N/O
			≥3.	4 (1,6)		1 (0,4)		4,11 (0,46; 37,03)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	N/O
		Biegunka	Ogółem	75 (29,2)		18 (6,9)		5,56 (3,21; 9,63)	0,22 (0,16; 0,29)	NNH=4 (3; 6)	N/O
			≥3.	1 (0,4)		1 (0,4)		1,02 (0,06; 16,32)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
		Zaparcia	Ogółem	88 (34,2)		51 (19,5)		2,14 (1,44; 3,20)	0,15 (0,07; 0,22)	NNH=6 (4;14)	N/O
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Łysienie	Ogółem	95 (37,0)	257	8 (3,1)	261	18,55 (8,78; 39,18)	0,34 (0,28; 0,40)	NNH=2 (2; 3)	N/O
			≥3.	1 (0,4)		0 (0,0)		3,06 (0,12; 75,43)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
Zaburzenia ogólne											
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Zmęczenie ^{##}	Ogółem	126 (49,0)	257	90 (34,5)	261	1,83 (1,28; 2,60)	0,15 (0,06; 0,23)	NNH=6 (4; 16)	N/O
			≥3.	13 (5,1)		2 (0,8)		6,90 (1,54; 30,89)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	N/O
		Ból głowy	Ogółem	56 (21,8)		42 (16,1)		1,45 (0,93; 2,26)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	N/O
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	N/O
Badania diagnostyczne											
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Wzrost AspAT	Ogółem	66 (25,7)	257	105 (40,2)	261	0,51 (0,35; 0,75)	-0,15 (-0,23; -0,07)	7 (5; 15)	N/O
			≥3.	2 (0,8)		13 (5,0)		0,15 (0,03; 0,67)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (15; 100)	N/O
		Wzrost AIAT	Ogółem	56 (21,8)		77 (29,5)		0,67 (0,45; 0,99)	-0,08 (-0,15; -0,002)	13 (7; 500)	N/O
			≥3.	4 (1,6)		12 (4,6)		0,33 (0,10; 1,03)	-0,03 (-0,06; -0,0008)	34 (17; 1250)	N/O

*zdarzenie szczególnego zainteresowania

**dysfunkcja lewej komory

***obniżona frakcja wyrzutowa

^obejmuje obniżenie liczby neutrofilii oraz neutropenię

^^obejmuje obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość, obniżenie hematokrytu

^^^obniżenie liczby białych krwinek i leukopenia

#obniżenie liczby płytek krwi i trombocytopenia

##zmęczenie, astenia, złe samopoczucie

10.7. Czas do przerwania leczenia

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Czas do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie							

11. Ocena bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu na podstawie jednoramiennego badania *DESTINY-Breast01*

Ocenę bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu przeprowadzono na podstawie badania *DESTINY-Breast01* (publikacja *Modi 2020*). W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *DESTINY-Breast01* przedstawione w dokumencie *EMA 2020*. W raporcie uwzględniono także dane przedstawione na posterze *Saura 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- działania niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 roku. Mediana czasu trwania leczenia dla chorych stosujących T-DXd wynosiła 9,97 mies. (zakres: 0,7; 20,5) a mediana okresu obserwacji wynosiła 11,1 mies. (zakres: 0,7; 19,9). Dodatkowo uwzględniono również dane dla kolejnych punktów odcięcia danych, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 20,5 mies. (zakres: 0,7; 31,4) oraz 26,5 mies. (zakres: 0,7;39,1)

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

11.1.1. Działania niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *DESTINY-Breast01* działania niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u 1,1% chorych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 mies.. Dla kolejnych

okresów obserwacji wynoszących 20,5 mies. oraz 26,5 mies. działania niepożądane prowadzące do zgonu ogółem odnotowano u 1,6% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Działania niepożądane prowadzące do zgonu	2 (1,1)*	184
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)		3 (1,6)	
	26,5 (0,7;39,1)		3 (1,6)	

*zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc, która rozpoczęła się w czasie trwania leczenia

11.1.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *DESTINY-Breast01* zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem wystąpiły u 4,9% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.). Dla ponad dwukrotnie dłuższego okresu obserwacji (26,5 miesięcy) odnotowano tylko jeden dodatkowy zgon względem podstawowego okresu obserwacji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 53.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do zgonu	9 (4,9)*^	184
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)		10 (5,4)	
	26,5 (0,7;39,1)		10 (5,4)	

*w tym niewydolność oddechowa, progresja choroby, ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność wątroby, ostra niewydolność oddechowa, upośledzenie ogólnego zdrowia fizycznego, zapalenie naczyń, zapalenie płuc (ang. *pneumonia, pneumonitis*), wstrząs krwotoczny

^w dokumencie EMA 2020 wskazano, że zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 5 chorych a zgon w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 3 chorych

11.1.3. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *DESTINY-Breast01* ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły u 12,5% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 54.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	23 (12,5)	184

11.1.4. Działania niepożądane

W badaniu *DESTINY-Breast01* działania niepożądane odnotowano u 99,5% chorych, przy czym o ≥ 3 . stopniu nasilenia u 48,4% chorych w przypadku 11,1 mies. obserwacji oraz u 52,7% dla 20,5 mies. obserwacji i 53,8% chorych dla 26,5 mies. obserwacji. W związku z tym, można zauważyć, że działania niepożądane o wyższym stopniu nasilenia występują najczęściej w pierwszych miesiącach leczenia. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia T-DXd wystąpiły odpowiednio u 14,7%, 17,9% i 17,9% chorych. Śródmiąższowa choroba płuc związana z leczeniem wg nienależnego komitetu wystąpiła u 13,6% chorych w czasie 11,1 mies. obserwacji oraz u 15,8% chorych w czasie 26,5 mies. obserwacji, przy czym u większości chorych wystąpiła o 1. lub 2. stopniu nasilenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 55.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Działania niepożądane	Dowolny	183 (99,5)	184
			≥ 3 .	89 (48,4)	
		Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia T-DXd	Dowolny	27 (14,7)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
		Działania niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku	Dowolny	40 (21,7)	
		Działania niepożądane prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku	Dowolny	53 (28,8)	
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Śródmiąższowa choroba płuc związana z leczeniem wg nienależnego komitetu#Δ	Dowolny	25 (13,6)ΔΔ	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)			28 (15,2)	
	26,5 (0,7;39,1)		29 (15,8)		
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)		1.lub 2.	20 (10,9)	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)		1.	6 (3,3)	
			2.	16 (8,7)	
	26,5 (0,7;39,1)		1.	7 (3,8)	
			2.	16 (8,7)	
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)		3.	1 (0,5)	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)			1 (0,5)	
	26,5 (0,7;39,1)			1 (0,5)	
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)		4.	0 (0,0)	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)			0 (0,0)	
	26,5 (0,7;39,1)			0 (0,0)	
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)		5.	4 (2,2)*	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)			5 (2,7)	
	26,5 (0,7;39,1)			5 (2,7)	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)		Dowolny	183 (99,5)	
			≥3.	97 (52,7)	
	26,5 (0,7;39,1)		Dowolny	183 (99,5)	
		≥3.	99 (53,8)		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
	20,5 (0,7; 31,4)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	33 (17,9)	
		Działania niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku		39 (21,2)**	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku		60 (32,6)	
	26,5 (0,7;39,1)	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	33 (17,9)	
		Działania niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku		43 (23,4)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku		60 (32,6)	

#obecność śródmiąższowej choroby płuc była określona przez niezależną komisję orzekającą, ponieważ schorzenie jest związane z trastuzumabem derukstekanem. Czterech chorych, u których wystąpiły zdarzenia stopnia 5., zalicza się do kategorii dowolnego stopnia. Mediana czasu do pojawienia się choroby płuc wynosiła 193 dni (zakres: 42; 535 dni). W chwili odcięcia danych 7 chorych zILD wyzdrowiało, 2 było w trakcie zdrowienia, u 10 ILD trwała, a 4 chorych zmarło. Status był nieznan u 2 chorych. Mediana czasu od daty wystąpienia ILD do daty wyzdrowienia wynosiła 34 dni (zakres 3; 179). Wśród 20 chorych z ILD o stopniu co najmniej 2., 13 chorych stosowało glikokortykosteroidy, a 7 chorych było hospitalizowanych

*początkowo raportowano jako niewydolność oddechową, ostrą niewydolność oddechową, zapalenie naczyń chłonnych, zapalenie płuc [każde u 1 chorego]. Pierwotna przyczyna zgonu została zgłoszona jako progresja choroby u 2 chorych i zdarzenie niepożądane w czasie okresu obserwacji dotyczącego przeżycia u 2 chorych

**na podstawie zaktualizowanej oceny badacza

Δzdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

ΔΔw publikacji EMA 2020 wskazano 24 (13,0) chorych

11.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia w badaniu odnotowano u 22,8% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 56.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	T-DXd	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	42 (22,8)	184

11.1.6. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u 99,5% chorych, przy czym zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły u 57,1% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.) oraz u 61,4% chorych w przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 mies. i 63,0% chorych dla mediany okresu obserwacji 26,5 mies. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia T-DXd wystąpiły u 15,2% chorych dla 11,1 mies. obserwacji oraz u 19% chorych dla 26,5 mies. obserwacji.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń u chorych najczęściej występowały nudności (77,7% chorych), zmęczenie (49,5% chorych), łysienie (48,4% chorych), wymioty (45,7% chorych), zaparcia (35,9% chorych) obniżona liczba neutrofilii (34,8% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 57.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane*					
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem (TEAE) [^]	Dowolny	183 (99,5)	184
			3.	89 (48,4)	
			4.	7 (3,8)	
			≥3.	105 (57,1)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia T-DXd	Dowolny	28 (15,2) [¥]	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do redukcji dawki leku		43 (23,4)	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku		65 (35,3)			
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)	Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE)	Dowolny	183 (99,5)	
			≥3.	113 (61,4)	
	26,5 (0,7;39,1)		Dowolny	183 (99,5)	
			≥3.	116 (63,0)	
<i>DESTINY-Breast01 (Saura 2021)</i>	20,5 (0,7; 31,4)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia T-DXd	Dowolny	34 (18,5)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do redukcji dawki leku		44 (23,9)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku		75 (40,8)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
	26,5 (0,7;39,1)	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do przerwania leczenia T-DXd		35 (19,0)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do redukcji dawki leku		46 (25,0)	
		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia prowadzące do czasowego przerwania stosowania leku		77 (41,8)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Obniżona liczba neutrofilii**	Dowolny	64 (34,8)	184
			3.	36 (19,6)	
			4.	2 (1,1)	
		Niedokrwistość***	Dowolny	55 (29,9)	
			3.	15 (8,2)	
			4.	1 (0,5)	
		Obniżona liczba białych krwinek^^	Dowolny	39 (21,2)	
			3.	11 (6,0)	
			4.	1 (0,5)	
		Obniżona liczba płytek krwi^^^	Dowolny	39 (21,2)	
			3.	7 (3,8)	
			4.	1 (0,5)	
		Obniżona liczba limfocytów#	Dowolny	26 (14,1)	
			3.	11 (6,0)	
			4.	1 (0,5)	
Gorączka neutropeniczna	Dowolny	3 (1,6)			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Zmniejszony apetyt	Dowolny	57 (31,0)	184
			3.	3 (1,6)	
			4.	0 (0,0)	
Zaburzenia układu nerwowego					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Ból głowy	Dowolny	36 (19,6)	184
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Zawroty głowy	Dowolny	17 (9,2)	
Zaburzenia oka					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Suchość oka	Dowolny	21 (11,4)	184
			3.	0 (0,0)	
			4.	1 (0,5)	
Zaburzenia serca					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Wydłużony odcinek QT Δ	Dowolny	9 (4,9)	184
			3.	2 (1,1)	
			4.	0 (0,0)	
		Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory $\diamond\Delta^{\text{**}}$	Dowolny	3 (1,6)	
			2.	2 (1,1)	
			3.	1 (0,5) $\diamond\diamond$	
4.	0 (0,0)				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe					
<i>DESTINY-Breast01 (EMA 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Obrzęk obwodowy	Dowolny	14 (7,6)	184
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Kaszel	Dowolny	35 (19,0)	184
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
		Duszność	Dowolny	27 (14,7)	
			3.	3 (1,6)	
			4.	0 (0,0)	
		Krwawienie z nosa	Dowolny	24 (13,0)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	20 (10,9)	
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>DESTINY-Breast01 (Modi 2020)</i>	11,1 (0,7; 19,9)	Nudności	Dowolny	143 (77,7)	184
			3.	14 (7,6)	
			4.	0 (0,0)	
		Wymioty	Dowolny	84 (45,7)	
			3.	8 (4,3)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
		Zaparcia	4.	0 (0,0)	
			Dowolny	66 (35,9)	
			3.	1 (0,5)	
		Biegunka	4.	0 (0,0)	
			Dowolny	54 (29,3)	
			3.	5 (2,7)	
		Ból brzucha ^{##}	4.	0 (0,0)	
			Dowolny	31 (16,8)	
			3.	2 (1,1)	
		Zapalenie jamy ustnej ^l	4.	0 (0,0)	
			Dowolny	27 (14,7) ^{ll}	
			3.	2 (1,1)	
		Niestrawność	4.	0 (0,0)	
			Dowolny	26 (14,1)	
			3.	0 (0,0)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Łysienie	Dowolny	89 (48,4)	184
			3.	1 (0,5)	
			4.	0 (0,0)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
		Zmęczenie	Dowolny	91 (49,5)	184

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [miesiące] (zakres)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	T-DXd	
				n (%)	N
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Astenia	3.	11 (6,0)	
			4.	0 (0,0)	
			Dowolny	26 (14,1)	
			3.	2 (1,1)	
			4.	0 (0,0)	
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Gorączka	Dowolny	14 (7,6)	
Badania diagnostyczne					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	Dowolny	26 (14,1)	184
			3.	2 (1,1)	
			4.	0 (0,0)	
		Hipokaliemia	Dowolny	21 (11,4)	
			3.	6 (3,3)	
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	Dowolny	18 (9,8)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	Reakcje związane z wlewem Δ	Dowolny	4 (2,2)	184
			3.	0 (0,0)	
			4.	0 (0,0)	

*do oceny bezpieczeństwa włączono 184 chorych którzy uczestniczyli w 1. lub 2. części badania i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę trastuzumabu derukstekanu

**ta kategoria obejmuje preferowane terminy obniżona liczba neutrofilów i neutropenia

***ta kategoria obejmuje preferowane terminy obniżony hematokryt, obniżona hemoglobina, obniżona liczba czerwonych krwinek, niedokrwistość

^zdarzenie niepożądane raportowane przez badacza

^^ta kategoria obejmuje preferowane terminy obniżona liczba białych krwinek i leukopenia

^^^ta kategoria obejmuje preferowane terminy obniżona liczba płytek krwi i trombocytopenia

#ta kategoria obejmuje preferowane terminy obniżona liczba limfocytów i limfopenia

##ta kategoria obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból podbrzusza, ból nadbrzusza

###obecność śródmiąższowej choroby płuc była określona przez niezależną komisję orzekającą, ponieważ schorzenie jest związane z trastuzumabem derukstekanem. Czterech chorych, u których wystąpiły zdarzenia stopnia 5., zalicza się do kategorii dowolnego stopnia.

◇frakcja wyrzutowa lewej komory była mierzona w echokardiografii lub bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi co cztery cykle leczenia

◇◇u tego chorego frakcja wyrzutowa lewej komory w trakcie leczenia wynosiła ponad 55%

!ta kategoria obejmuje preferowane terminy „zapalenie jamy ustnej”, „wrzód aftowy”, „owrzodzenie jamy ustnej”, „nadżerka błony śluzowej jamy ustnej” i „pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej”

!w dokumencie *EMA 2020* podano 28 chorych; przyczyna rozbieżności jest nieznaną

Δzdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

¥zapalenie płuc (u 11 chorych), śródmiąższowa choroba płuc (5 chorych)

¥¥zdarzenie bezobjawowe u wszystkich chorych i ustąpiło lub ustępowało po przerwaniu badanego leku. Nie odnotowano niewydolności serca związanej z obniżeniem frakcji wyrzutowej. U żadnego chorego nie wykazano frakcji wyrzutowej poniżej 40% lub obniżenia względem wartości początkowej o co najmniej 20%. Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu obniżenia frakcji wyrzutowej

12. Ocena bezpieczeństwa na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Enhertu® w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2020 roku [EMA 2020].

W dokumencie EMA wskazano, że ważne zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem leku Enhertu® obejmują:

- śródmiąższową chorobę płuc/ zapalenie płuc;
- dysfunkcję lewej komory;
- toksyczność na zarodek i płód.

Ważne potencjalne zagrożenia obejmują:

- błąd związany z pomyłką leku;

Brakujące informacje:

- zastosowanie u chorych z upośledzeniem wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim;
- długoterminowe bezpieczeństwo [EMA 2020].

Raportowany ORR i czas trwania odpowiedzi są uważane za obiecujące w analizowanej populacji chorych u których nie ma jasno zdefiniowanego standardu postępowania. Rozmiar efektu jest wystarczający by przewyższyć niepewność związaną z brakiem aktywnego ramienia porównawczego (porównanie pośrednie). Ogółem wyniki wskazują na prawdopodobną korzyść kliniczną trastuzumabu derukstekanu w zakresie punktów końcowych zależnych od czasu. Zdarzenia niepożądane są głównie łagodne, odwracalne po zastosowaniu odpowiedniej terapii i/lub modyfikacji dawki i porównywalne względem tego co jest już znane dla schematów opartych na trastuzumabie stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią. Dalsze dane dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zostaną uzyskane po zatwierdzeniu leku [EMA 2020].

Podsumowując, na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności uznano że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Enhertu® jest korzystny w przypadku zastosowania leku Enhertu® w ramach monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia oparte na anty-HER2.

14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Enhertu®* ;
- *FDA 2021*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

14.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu® (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu® zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić chorym, natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Chorych z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu® należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcjami. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni lub do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych i radiologicznych (TK klatki piersiowej). Następnie należy stopniowo odstawiać produkt leczniczy Enhertu® przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu® należy całkowicie odstawić u chorych, u których stwierdzono jakąkolwiek objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc. Chorzy ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie mogą być narażeni na zwiększone ryzyko

wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani.

Neutropenia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu[®] zgłaszano przypadki neutropenii, w tym gorączki neutropenicznej. Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu[®] i przed każdym podaniem oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu[®].

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). U 234 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali produkt leczniczy Enhertu[®] w dawce 5,4 mg/kg, odnotowano trzy przypadki (1,3%) bezobjawowego zmniejszenia LVEF, z których dwa (0,9%) były stopnia 2., a jeden (0,4%) stopnia 3. Częstość występowania LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 37 (16,9%); wszystkie przypadki były stopnia 2. Nie zaobserwowano spadku LVEF do poniżej 40% ani bezwzględnego zmniejszenia o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu[®] u chorych z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu[®] oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA) w celu oceny LVEF. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu[®]. Produkt leczniczy Enhertu[®] należy trwale odstawić u chorych z objawową zastoinową niewydolnością serca.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Enhertu[®] może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami

kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoisomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu®, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży. Chorą należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®. Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.

Chorzy z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoisomerazy I, produkt leczniczy Enhertu® należy podawać ostrożnie chorym z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z rytonawirem, inhibitorem OATP1B, CYP3A i P-gp, lub z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i P-gp, nie powodowało istotnego klinicznie (około 10-20%) zwiększenia ekspozycji na trastuzumab derukstekan lub uwolniony inhibitor topoisomerazy I. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu derukstekanu z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów CYP3A, OATP1B lub P-gp.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki

produktu leczniczego Enhertu®. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu® u kobiet w okresie ciąży. Trastuzumab, antagonistą receptora HER2, może jednak spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu®, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Enhertu® kobietom w ciąży, a chore należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu przed zajściem w ciążę. Kobiety, które zajądą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. U kobiet, które zajądą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu® lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®, zaleca się ściśle monitorowanie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina IgG wydzielana jest do mleka kobiecego, a możliwość wchłaniania i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia nie jest znana. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® ani przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Enhertu®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Wyniki badań toksyczności na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Enhertu® może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców. Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan lub jego metabolity znajdują się w osoczu nasienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić

chorym płci męskiej, aby zasięgnęli porady w zakresie przechowywania nasienia. Mężczyźni nie mogą zamrażać ani oddawać nasienia przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enhertu® może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorym należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia zmęczenia, bólu głowy lub zawrotów głowy podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu®.

14.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu® oceniano w zbiorczej analizie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu® 5,4 mg/kg (n= 573) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 11,3 miesiąca (zakres od 0,7 do 37,9 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (77,0%), zmęczenie (57,2%), wymioty (46,8%), łysienie (38,0%), neutropenia (34,6%), zaparcia (33,9%), zmniejszenie łaknienia (33,7%), niedokrwistość (32,3%), biegunka (30,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,4%), leukopenia (24,1%), trombocytopenia (23,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (22,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 według kryteriów NCI-CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0, były neutropenia (17,5%), niedokrwistość (8,4%), zmęczenie (6,3%), nudności (6,3%), leukopenia (5,9%), trombocytopenia (5,8%), limfopenia (4,4%), hipokaliemia (4,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (2,8%), wymioty (2,6%), biegunka (2,1%), zapalenie płuc (1,4%), gorączka neutropeniczna (1,4%) i zmniejszenie łaknienia (1,2%). U 1,6% chorych wystąpiły działania niepożądane stopnia 5, w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,4%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 33,9% chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (14,0%), zmęczenie (3,8%), leukopenia (3,7%), trombocytopenia (3,3%), niedokrwistość (3,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0%), nudności (2,6%), śródmiąższowa choroba płuc (2,4%) i zapalenie płuc

(2,3%). Dawkę zmniejszono u 18,8% chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były nudności (4,9%), zmęczenie (3,7%) i neutropenia (3,0%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 11,9% chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (8,6%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) i o nieznanym częstości występowania działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Enhertu®.

Tabela 18.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Enhertu®

	Trastuzumab derukstekan	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często
	Zalapanie płuc	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^b	Bardzo często
	Niedokrwistość ^c	Bardzo często
	Leukopenia ^d	Bardzo często
	Limfopenia ^e	Bardzo często
	Trombocytopenia ^f	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia ^g	Bardzo często
	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	Odwodnienie	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^h	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia smaku	Zaburzenia smaku	Często
	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ⁱ	Bardzo często
	Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często

	Trastuzumab derukstekan	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ból brzucha ^l	Bardzo często
	Zaparcie	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej ^k	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferaz ^l	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Wysypka ^m	Często
	Hiperpigmentacja skóry ⁿ	Często
	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^o	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^p	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^q	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi ^r	Często
	Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ^s	Często

^aobejmuje grypę, choroby grypopodobne i zakażenie górnych dróg oddechowych

^bobejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilii

^cobejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu

^dobejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek

^eobejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów

^fobejmuje trombocytopenię i zmniejszoną liczbę płytek krwi

^gobejmuje hipokaliemię i zmniejszenie poziomu potasu we krwi

^hobejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę

ⁱśródmiażdżowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiażdżową chorobę płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 34), śródmiażdżową chorobę płuc (n = 24), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), zmiany w płucach (n = 1), ostrą niewydolność oddechową (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1), niewydolność oddechową (n = 4) i zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2)

^jobejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu

^kobejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej

^lobejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie

gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby i nieprawidłową czynność wątroby

^mobejmuje wysypkę, wysypkę krostkową i wysypkę grudkowo-plamkową

ⁿobejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji

^oobejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn

^pobejmuje zmęczenie i astenię, złe samopoczucie i letarg

^qobejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 86) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 12), niewydolność serca (n = 1), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i upośledzenie czynności lewej komory (n = 1)

^robejmuje zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie poziomu bilirubiny bezpośredniej i zwiększenie poziomu bilirubiny pośredniej

^sprzypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 11), nadwrażliwość (n = 2) i uderzenia gorąca (n = 1)

14.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 573) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 12,0% chorych. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1 (2,6%) i stopnia 2 (7,3%). Zdarzenia stopnia 3 wystąpiły u 0,7% chorych. U żadnego z chorych nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5 wystąpiły u 1,4% chorych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 1,1 do 20,8).

Neutropenia

W przypadku chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 573) neutropenię zgłoszono u 34,6% chorych, a u 17,5% wystąpiły zdarzenia stopnia 3 lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 54 dni (zakres od 1 dnia do 18,0 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 22 dni (zakres od 2 dni do 9,0 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 1,4% chorych.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W przypadku chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 573) zmniejszenie LVEF odnotowano u 15 chorych (2,6%), z których 2 przypadki (0,3%) były stopnia 1, 11 przypadków (1,9%) było stopnia 2, a 2 przypadki (0,3%) były stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa

angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 85/539 (15,8%) w przypadku stopnia 2 i 1 (0,2%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. We wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych u 2,1% (27/1311) ocenianych chorych pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu®. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (1/1311). Nie stwierdzono związku między rozwojem przeciwciał a reakcjami typu alergicznego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku chorych leczonych produktem Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 573) 25,0% było w wieku 65 lat lub starszych, a 4,2% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3-4 obserwowano u chorych w wieku 65 lat lub starszych (51,7%) w porównaniu z chorymi poniżej 65 lat (41,4%), co prowadziło do częstszego przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych.

14.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2021 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc;
- neutropenia;
- dysfunkcja lewej komory;

- toksyczność dla zarodka i płodu.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu® może wystąpić zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc (ILD) w tym zapalenie płuc. Należy poinformować chorych, aby o konieczności natychmiastowego zgłaszania kaszlu, duszności, gorączki i/lub wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Należy monitorować chorych pod kątem oznak i objawów ILD. Natychmiast należy zbadać pojawiające się objawy ILD. Chorych z podejrzeniem ILD należy zbadać za pomocą obrazowania radiograficznego, a także rozważyć konsultację z pulmonologiem.

W przypadku bezobjawowej ILD (stopień 1) należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu® należy wstrzymać do momentu wyzdrowienia. Natomiast w przypadku objawowej ILD (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować leczenie przez co najmniej 14 dni, a następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę leku (np. przez 4 tygodnie). Należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu® u chorych, u których zdiagnozowano jakąkolwiek objawową (stopnia 2. lub wyższego) ILD.

Rak piersi z przerzutami

W badaniach klinicznych spośród 234 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2 - dodatnim rakiem piersi leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 5,4 mg/kg, ILD wystąpiło u 9% chorych. Zgony z powodu ILD i/lub zapalenia płuc wystąpiły u 2,6% chorych stosujących badany lek. Mediana czasu do pierwszego zachorowania wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 1,2 do 8,3).

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka

W badaniu *DESTINY-Gastric01* spośród 125 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem żołądka lub gruczolakorakiem leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg, ILD wystąpiła u 10% chorych. Mediana czasu do pierwszego zachorowania wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1,2 do 21,0).

Neutropenia

Neutropenia o ciężkim stopniu nasilenia, w tym gorączka neutropeniczna, może wystąpić u chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu®, przed każdą kolejną dawką oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Ze względu na nasilenie neutropenii, może zaistnieć konieczność przerwania stosowania produktu leczniczego Enhertu® lub zmniejszenia dawki.

Rak piersi z przerzutami

Spośród 234 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu®, zmniejszenie liczby neutrofilii zgłoszono u 62% chorych, a u 16% wystąpiły zdarzenia stopnia 3 lub 4. Mediana czasu do pierwszego zachorowania wyniosła 23 dni (zakres od 6 do 547). Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 1,7% chorych.

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka

W badaniu *DESTINY-Gastric01* spośród 125 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem żołądka lub gruczolakorakiem GEJ leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie liczby neutrofilii zgłoszono u 72% chorych. Natomiast 51% miało obniżoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszonej liczby neutrofilii wyniosła 16 dni (zakres od 4 do do 187). Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4,8% chorych.

Dysfunkcja lewej komory

Chorzy leczeni produktem leczniczym Enhertu® mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. W przypadku stosowania leczenia anty-HER2, w tym produktem leczniczym Enhertu®, zaobserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej (LVEF). Wśród 234 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali produkt leczniczy Enhertu®, zgłoszono dwa przypadki (0,9%) bezobjawowego zmniejszenia LVEF. W badaniu *DESTINY-Gastric01* spośród 125 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem żołądka lub gruczolakorakiem leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg, nie zgłoszono żadnych klinicznych zdarzeń niepożądanych w postaci niewydolności serca. Jednakże w badaniu echokardiograficznym u 8% stwierdzono bezobjawowe zmniejszenie LVEF stopnia 2.

Leczenie produktem leczniczym Enhertu® nie było badane u chorych z klinicznie istotną chorobą serca lub LVEF mniejszą niż 50% w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia.

Należy ocenić LVEF przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Spadkiem LVEF należy zarządzać poprzez przerwanie leczenia. Konieczne jest całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Enhertu®, jeśli LVEF jest mniejsze niż 40% lub bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej jest wyższy niż 20%. Należy na stałe odstawić produkt leczniczy Enhertu® u chorych z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF).

Toksyczność dla zarodka i płodu

Ze względu na mechanizm działania, produkt leczniczy Enhertu® może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Raporty uzyskane po wprowadzeniu do obrotu omawianego leku, wykazały, że stosowanie przeciwciała skierowanego na HER2 podczas ciąży, może powodować małowodzie objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami szkieletowymi i śmiercią noworodków. Ze względu na mechanizm działania, inhibitor topoizomerazy będący składnikiem produktu leczniczego Enhertu® DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu po podaniu kobietom w ciąży, ponieważ jest genotoksyczny i działa na aktywnie dzielące się komórki. Należy poinformować chorych o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® należy sprawdzić, czy chora nie jest w ciąży. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®. Chorych płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku.

Działania niepożądane

Wśród działań niepożądanych istotnych klinicznie wymienia się:

- śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc;
- neutropenię;
- dysfunkcję lewej komory serca.

W związku z tym, że badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych obserwowana w badaniach klinicznych

produktu leczniczego Enhertu® nie może być bezpośrednio porównana ze wskaźnikami w badaniach klinicznych innego leku i może nie odzwierciedlać zaobserwowanych wskaźników w praktyce.

Rak piersi z przerzutami

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu® zostało ocenione w zbiorczej analizie 234 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, to jest 5,4 mg/kg w badaniu *DESTINY-Breast01* oraz w badaniu *DS8201A-J101 (NCT02564900)*. Badany lek podawano we wlewie dożylnym raz na trzy tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7 miesięcy (zakres: od 0,7 do 31).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 20% chorych otrzymujących produkt leczniczy Enhertu®. Wśród ciężkich działań niepożądanych u >1% chorych otrzymujących badany lek zaobserwowano śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc, wymioty, nudności, zapalenie tkanki łącznej, hipokaliemię i niedrożność jelit. Zgony z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 4,3% chorych, w tym z powodu śródmiąższowej choroby płuc (2,6%). U jednego chorego (0,4%) zaobserwowano również: ostrą niewydolność wątroby/ostre uszkodzenie nerek, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, zapalenie płuc oraz wstrząs krwotoczny.

Stosowanie produktu leczniczego Enhertu® zakończono na stałe u 9% chorych, z czegoILD stanowiło przyczynę u 6% chorych. Przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 33% chorych leczonych badanym lekiem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>2%) związanymi z przerwaniem stosowania produktu leczniczego Enhertu® były neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmęczenie, nudności iILD. Wielkość stosowanej dawki zmniejszono u 18% chorych leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>2%) związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie, nudności i neutropenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ chorych, w tym nieprawidłowościami laboratoryjnymi, były nudności, zmniejszenie liczby białych krwinek, spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmęczenie, wymioty, łysienie, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby płytek krwi, zaparcia, zmniejszony apetyt, anemia, biegunka, hipokaliemia i kaszel.

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu® oceniono u 187 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub GEJ w badaniu *DESTINY-Gastric01*. Chorzy otrzymali dożylnie co najmniej jedną dawkę badanego leku, to jest 6,4 mg/kg raz na trzy tygodnie lub irynotekan (150 mg/m²) co dwa tygodnie lub paklitaksel (80 mg/m²) co tydzień przez 3 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 22,3) w grupie produktu leczniczego Enhertu® i 2,8 miesiąca (zakres od 0,5 do 13,1) w grupie irynotekan/paklitaksel.

Wśród ciężkich działań niepożądanych zaobserwowanych u >2% chorych otrzymujących produktu leczniczy Enhertu® wymienia się zmniejszony apetyt,ILD, niedokrwistość, odwodnienie, zapalenie płuc, żółtaczkę cholestatyczną, gorączkę i krwotok nowotworowy. Zgony z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 2,4% chorych.

Stosowanie produktu leczniczego Enhertu® zakończono na stałe u 15% chorych, z czego ILD stanowiło 6%. Przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 62% chorych leczonych badanym lekiem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem stosowania produktu leczniczego Enhertu®, występującymi u >2% chorych były neutropenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, leukopenia, zmęczenie, małopłytkowość, ILD, zapalenie płuc, limfopenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka i hipokaliemia. Wielkość stosowanej dawki zmniejszono u 32% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u >2% chorych, związanymi ze zmniejszeniem dawki były neutropenia, zmniejszony apetyt, zmęczenie, nudności i gorączka neutropeniczna.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi u ≥ 20% chorych, w tym nieprawidłowościami laboratoryjnymi, były: spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, nudności, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmęczenie, wzrost fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy alaninowej we krwi, biegunka, hipokaliemia, wymioty, zaparcia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, gorączka i łysienie.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość immunogenności. Wykrywanie powstawania przeciwciał jest wysoce zależne od czułości i

swoistości testu. Dodatkowo na obserwowaną częstość występowania przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) w wynikach testu może wpływać kilka czynników, w tym metodologia testu, postępowanie z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie stosowane leki i choroba podstawowa. Z tych powodów porównania częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Enhertu® w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał w innych badaniach lub w przypadku innych produktów mogą być mylące.

Indukowane leczeniem przeciwciała przeciwko fam-trastuzumabowi deruxtecana-nxki (ADA) rozwinęły się u 1,7% (14/807) chorych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu® we wszystkich dawkach.

Ze względu na ograniczoną liczbę chorych, u których uzyskano pozytywny wynik testu na obecność ADA, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo badanego leku. Ponadto nie oceniano działania neutralizującego przeciwciał przeciw produktowi leczniczemu Enhertu®.

14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 19.10.2021 r.

Tabela 54.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trastuzumabem derukstekanem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	22
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	37

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	9
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia układu nerwowego	13
Zaburzenia w obrębie oka	5
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	8
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	98
Zaburzenia żołądka i jelit	47
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	13
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	104
Badania diagnostyczne	15
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	27
Uwarunkowania społeczne	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	5
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	245

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądka i jelit.

14.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy

lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych trastuzumabem derukstekanem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	53
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	15
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	87
Zaburzenia układu endokrynologicznego	3
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	50
Zaburzenia psychiczne	13
Zaburzenia układu nerwowego	43
Zaburzenia w obrębie oka	6
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	5
Zaburzenia naczyniowe	14
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	160
Zaburzenia żołądka i jelit	250
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	71
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	18
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	306
Badania diagnostyczne	76
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	94
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	11
Ogółem	762

U chorych stosujących trastuzumab derukstekan najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

[Redacted text block]

- Część uwzględnionych wyników dostępna jest wyłącznie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych.
- Ze względu na różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *DESTINY-Breast03* nie było możliwe zinterpretowanie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, w analizie bezpieczeństwa.

16. Podsumowanie i wnioski końcowe

16.1. Badanie *DESTINY-Breast03*

Wyniki badania *DESTINY-Breast03* pozwoliły na bezpośrednie porównanie T-DXd z T-DM1, stanowiącym jeden z komparatorów uwzględnionych w analizie.

Ocena skuteczności

Przeprowadzona analiza wyników badania *DESTINY-Breast03* wykazała, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się z **istotną statystycznie i klinicznie korzyścią terapeutyczną** definiowaną przez:

- **redukcję o 72% ryzyka progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji**; mediana PFS w grupie kontrolnej (TDM-1) wynosiła 6,8 miesiąca, a w grupie trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) nie została jeszcze osiągnięta (HR 0,28 [95% CI, 0,22-0,37]; $p = 7,8 \times 10^{-22}$);
- **redukcję o 73% ryzyka progresji lub zgonu w ocenie badaczy; ponad 3-krotnie dłuższa mediana PFS** w grupie trastuzumabu derukstekanu (25,1 miesiąca) względem grupy kontrolnej (7,2 miesiąca) (HR 0,27 [95% CI, 0,20-0,35]; $p = 6,5 \times 10^{-24}$);
- **ponad 2-krotnie wyższy odsetek 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji lub zgonu w ocenie niezależnej komisji**; w grupie T-DXd 75,8% względem 34,1% w grupie TDM-1;
- **ponad 2-krotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi**; w grupie T-DXd 79,7% względem 34,2% w grupie TDM-1; **prawie każda pacjentka (96,6%) leczona trastuzumabem derukstekanem odpowiedziała na terapię**, co oznacza, że albo doszło do całkowitej remisji, do zmniejszenia choroby, albo do jej stabilizacji;
- **redukcję o 75% ryzyka progresji lub zgonu u chorych z leczonymi, stabilnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) co wskazuje również na wysoką skuteczność wewnątrzczaszkową; 5-krotnie dłuższa mediana PFS** w grupie trastuzumabu derukstekanu (15,0 miesiąca) względem grupy kontrolnej (3,0 miesiąca) (HR 0,25; [95% CI 0,13-0,45]).

Istotną statystycznie korzyść z zastosowania trastuzumabu derukstekanu w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych. **Potwierdzono także silny trend w kierunku poprawy całkowitych przeżyć (OS) w grupie**

leczonych trastuzumabem derukstekanem (HR 0,55; 95% CI 0,36-0,86; nominalne $p=0,007172$), jednak analiza ta nie jest jeszcze dojrzała i nie jest statystycznie istotna.

Ocena bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu T-DXd był ponad dwukrotnie dłuższy niż w ramieniu T-DM1 w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W związku z powyższym w analizie jako dodatkowe źródło danych uwzględniono wyniki obrazujące profil bezpieczeństwa obu leków wyrażony w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok. Taki wskaźnik w sytuacji braku równowagi w czasie trwania terapii pozwala na bardziej obiektywną ocenę profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na posterze *Hurvitz 2021* częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia na pacjentorok wynosiła 0,87 w grupie badanej i 1,43 w grupie kontrolnej. W grupie badanej niższa niż w grupie kontrolnej była również częstość występowania na pacjentorok zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych na pacjentorok związanych z przerwaniem leczenia, redukcją dawki i zgonem była zbliżona w obu grupach.

Pomimo znaczącej różnicy w czasie trwania terapii ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły jedynie nieznacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W badaniu *DESTINY-Breast03* działania niepożądane ogółem wystąpiły u 98,1% chorych w grupie badanej oraz u 86,6% chorych z grupy kontrolnej. Działania niepożądane związane z przerwaniem leczenia i działania niepożądane związane z redukcją dawki również wystąpiły częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Co istotne pomimo różnic w czasie trwania terapii w przypadku częstość występowania działań niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia była tylko nieznacznie wyższa w grupie badanej. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano ze zbliżoną częścią w grupie badanej i kontrolnej.

16.2. Badanie *DESTINY-Breast01*

Ocena skuteczności

W analizie przedstawiono wyniki jednoramiennego badania *DESTINY-Breast01* oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu. W badaniu *DESTINY-Breast01* odpowiedź na leczenie potwierdzona przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) wystąpiła ogółem u 60,9% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1). W ramach poszczególnych podgrup chorych odnotowano wyniki zbliżone jak w populacji ogólnej. Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 6,0% i 54,9% chorych.

Obiektywna odpowiedź na leczenie w przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,5 mies. wystąpiła u 62% chorych, przy czym u 7,1% chorych odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 54,9% chorych odpowiedź częściową.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,1 mediana PFS wynosiła 16,4 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Mediana PFS wzrasta wraz z dłuższym okresem obserwacji, przy czym w trakcie 2 ostatnich obserwacji nie ulegała już zmianie, osiągając swoją największą wartość w wysokości 19,4 miesiąca.

DCR definiowany jako wskaźnik częstość występowania CR, PR lub SD wynosił 97,3% zarówno według oceny niezależnego komitetu, jak i według oceny badacza.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *DESTINY-Breast01* ciężkie działania niepożądane ogółem wystąpiły u 12,5% chorych. Działania niepożądane odnotowano u 99,5% chorych, przy czym o ≥ 3 . stopniu nasilenia u 48,4% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.) oraz u 52,7% chorych w przypadku mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,5 mies. i 53,8% chorych dla mediany okresu obserwacji 26,5 mies. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia T-DXd wystąpiły odpowiednio u 14,7%, 17,9% i 17,9% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia w badaniu zaobserwowano u 22,8% chorych. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u 99,5% chorych, przy czym zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły u 57,1% chorych (mediana okresu obserwacji 11,1 mies.) oraz u 63,0% chorych dla mediany okresu obserwacji 26,5 mies.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa T-DXd

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla T-DXd wykorzystano dane pochodzące z ChPL Enhertu[®], dokumentu FDA 2021 oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports i WHO UMC.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Enhertu[®] wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu[®] obejmowały nudności (77,0%), zmęczenie (57,2%), wymioty (46,8%), łysienie (38,0%), neutropenia (34,6%), zaparcia (33,9%), zmniejszenie łaknienia (33,7%), niedokrwistość (32,3%), biegunka (30,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,4%), leukopenia (24,1%), trombocytopenia (23,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (22,7%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń w bazie ADRReports wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Enhertu[®] należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądka i jelit.

U chorych stosujących trastuzumab derukstekan najczęściej występującymi przypadkami raportowanymi w bazie WHO UMC były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

16.4. Wnioski

Analiza skuteczności T-DXd wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w porównaniu ze wszystkimi zdefiniowanymi komparatorami. Analiza profilu bezpieczeństwa T-DXd wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania T-DXd i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Enhertu® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę leczenia dorosłych chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi.

Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi nawet 3-6 miesięcy. W analizowanej grupie chorych (druga i kolejne linie leczenia) istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, która może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.

Opublikowanie wyników badania *DESTINY-Breast03* dla trastuzumabu derukstekanu, w którym uzyskano wysoce istotną klinicznie i statystycznie poprawę w PFS w porównaniu z grupą stosującą T-DM1, wpłynęło na zmianę paradygmatu leczenia chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2022, ESMO 2021) trastuzumab derukstekan stał się preferowaną opcją terapeutyczną od drugiej linii leczenia. W związku z tym koniecznym wydaje się zapewnienie chorym w Polsce dostępu do tej terapii.

17. Dyskusja

W około 15-20% przypadków przerzutowego raka piersi występuje nadekspresja lub amplifikacja receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2). Dostępne obecnie opcje leczenia przerzutowego raka piersi wiążą się z ograniczoną skutecznością. Każda kolejna progresja choroby na obecnie finansowanym leczeniu skraca bowiem perspektywę życia pacjenta aż o połowę (mediana PFS 18,7 miesięcy w 1 linii; 9,6 miesięcy w 2 linii; od 3 do 8 miesięcy w 3 linii), dlatego konieczne jest udostępnienie opcji terapeutycznych przełamujących ten negatywny schemat [Modi 2020].

Przedmiotem niniejszej analizy i zarazem odpowiedzią na wskazaną niezaspokojoną potrzebę jest trastuzumab derukstekan. Lek ten został zaprojektowany w celu poprawy kluczowych cech obecnie dostępnych koniugatów przeciwciało-lek, ma wyższy stosunek lek-przeciwciało niż trastuzumab emtanzyna (około 8 vs. 3 do 4), przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu farmakokinetycznego. Zastosowany łącznik oparty na tetrapeptydzie jest stabilny w osoczu i jest selektywnie rozszczepiany przez katepsyny, które są podwyższone w komórkach nowotworowych. W przeciwieństwie do trastuzumabu emtanzyny, trastuzumab derukstekan ma uwolniony ładunek, który z łatwością przenika przez błonę komórkową, co potencjalnie pozwala na silny efekt cytotoksyczny na sąsiednie komórki nowotworowe, niezależnie od ekspresji docelowej. Ponadto uwolniony ładunek ma krótki okres półtrwania, który ma na celu zminimalizowanie narażenia ogólnoustrojowego [Modi 2020].

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania odnaleziono cztery badania kliniczne w fazie rekrutacji chorych oraz trzy badania obecnie prowadzone po rekrutacji chorych. Trzy z tych badań dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DXd u chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu jednoramiennym *DESTINY-Breast01*, dostępnych wynikach randomizowanego badania klinicznego *DESTINY-Breast03*, zawierającego bezpośrednie porównanie T-DXd z T-DM1, w związku z tym cechującego się wysoką wiarygodnością metodologiczną. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących T-DXd z pozostałymi komparatorami, tj. chemioterapią (KAP i WIN) oraz LAP+KAP. W związku z tym

Analiza jakości dostępnych dowodów naukowych pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizy.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Jak podkreślono w dokumencie EMA początkowa charakterystyka chorych włączonych do badania w odniesieniu do mediany wieku chorych, BMI statusu HR/PR czy umiejscowienia przerzutów odpowiednia charakterystyce rozważanej populacji docelowej. W badaniu uczestniczyły wyłącznie kobiety, co według EMA jest akceptowalne gdyż rak piersi u mężczyzn występuje rzadko. Poza tym wyniki badania mogą być ekstrapolowane na mężczyzn z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, tak jak to miało miejsce dla innych terapii anty-HER2 [EMA 2020]. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. **Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.**

W ramach Analizy Klinicznej przedstawiono dane z jednoramiennego badania *DESTINY-Breast01*. Mediana liczby wcześniejszych terapii u chorych z badania *DESTINY-Breast01* wynosiła 6 co oznacza że chorzy ci byli bardziej uprzednio przeleczeni niż chorzy, którzy mogliby otrzymać T-DXd w ramach praktyki klinicznej w Polsce. Należy zauważyć, iż u chorych stosujących uprzednio więcej linii leczenia występuje mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. Potwierdza to także opinia ekspertów NICE z rekomendacji NICE 2021 dla T-DXd [NICE 2021]. **Mimo zastosowania uprzednio tak wielu linii leczenia**

odsetek chorych odpowiadających na terapię T-DXd w badaniu *DESTINY-Breast01* jest wysoki, co wskazuje że w praktyce klinicznej odpowiedź na leczenie T-DXd może być jeszcze wyższa niż w badaniu klinicznym. Aktualnie dostępne wyniki badania *DESTINY-Breast01* są bardzo korzystne, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie u chorych stosujących uprzednio wiele terapii jest wyjątkowo wysoki, znacznie wyższy niż w przypadku innych dostępnych terapii. Fakt ten podkreślił także NICE [NICE 2021]. Należy także podkreślić, iż w badaniu odnotowano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych stosujących uprzednio trastuzumab emtanzynę, w tym u chorych, u których w czasie terapii TDM-1 wystąpiła progresja choroby. Należy przy tym podkreślić, iż wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie były spójne w przypadku kluczowych podgrup chorych, w tym chorych stosujących uprzednio terapię pertuzumabem. Skuteczność T-DXd u chorych wykazujących nieskuteczność terapii trastuzumabem emtanzyną może być związana z odrębnymi właściwościami farmaceutycznym trastuzumabu derukstekanu, takimi jak silny ładunek inhibitora topoizomerazy I zamiast inhibitora mikrotubul, zwiększony stosunek leku do przeciwciała (około 8 w przypadku trastuzumabu derukstekan w porównaniu z około 3,5 w przypadku trastuzumabu emtanzyny), oraz wysoka przepuszczalność membrany uwolnionego ładunku [Modi 2020]. Co więcej aktywność T-DXd wykazano także u chorych z przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Na uwagę zasługuje także fakt, iż skuteczność T-DXd wykazano także w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w chwili włączenia do badania. W dokumencie *EMA 2020* podkreślono, iż odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskany w badaniu jest znacznie wyższy niż oczekiwany w oparciu o dane literaturowe. Wielkość odpowiedzi uważa się za wysoce klinicznie istotną w silnie uprzednio przeleczonej populacji chorych, dla której nie ma określonego standardu leczenia. W opinii EMA dane dotyczące ORR wskazują na istotne klinicznie działanie T-DXd mimo że bezpośrednie porównanie z terapią alternatywną nie było możliwe. Według opinii EMA za istotne klinicznie także uznać osiągnięty w badaniu medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie i niski wskaźnik występowania progresji choroby lub zgonu.

W zakresie oceny bezpieczeństwa dostępne dane wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii T-DXd. Jednym z odnotowanych działań niepożądanych T-DXd jest śródmiąższowa choroba płuc. Należy jednak zauważyć, iż jeśli chorzy są właściwie monitorowani pod kątem objawów ILD a choroba jeśli wystąpi jest leczona szybko i we właściwy sposób to minimalizujemy ryzyko późnych powikłań. Poza tym jak podkreślono w rekomendacji NICE inne stosowane aktualnie terapie również mogą powodować wystąpienie ILD, a klinicyści posiadają doświadczenie w postępowaniu w leczeniu ILD. Eksperti NICE zwrócili także uwagę iż chemioterapie niecelowane mają wyższy wskaźnik zdarzeń

niepożądanych stopnia 3. do 4., które mają negatywny wpływ na jakość życia chorych. Ponadto głównym problemem dla chorych są działania niepożądane chemioterapii [NICE 2021].

W badaniu *DESTINY-Breast03* T-DXd w bezpośrednim porównaniu z trastuzumabem emtanzyną (wykazał istotną statystycznie i klinicznie, a zarazem bezprecedensową w obszarze raka piersi, redukcję ryzyka progresji lub zgonu na poziomie 72%, a także ponad 3-krotne wydłużenie mediany PFS (25,1 miesiąca vs 7,2 miesiąca). Potwierdzono także silny trend w kierunku poprawy całkowitych przeżyć (OS) w grupie leczonych trastuzumabem derukstekanem (HR 0,55 [95% CI; 0,36-0,86]; nominalne $p=0,007172$). To wszystko pozwala wnioskować, że terapia trastuzumabem derukstekanem w przeleczonej populacji chorych daje wyniki na poziomie co najmniej równym wynikom osiąganym obecnie w przypadku celowanej terapii pierwszoliniowej.

Uwzględnienie badania *DESTINY-Breast03* pozwoliło na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji ze zdefiniowanym komparatorem.



Nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi jest nieuleczalny, a terapia ma na celu jedynie zatrzymanie postępu choroby, przedłużenie życia oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia tak długo, jak to możliwe. Leczenie trwa tak długo, jak jest skuteczne. Jednak obecnie w ramach Programu lekowego leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50) w przypadku raka przerzutowego chorzy mogą otrzymać nie więcej niż 3 linie leczenia. Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcy. W analizowanej grupie chorych (druga i kolejne linie leczenia) istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia

kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, która może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.

Wyniki badań dla trastuzumabu derukstekanu jednoznacznie wskazują, że jest on taką terapią. Ich publikacja wpłynęła na natychmiastową zmianę schematów terapeutycznych leczenia chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi. Potwierdza to przełomowe znaczenie tej terapii i niezwykle istotne jest umożliwienie korzystania z niej chorym w Polsce.

18. Załączniki

18.1. Wyniki ORR badania *DESTINY-Breast01* dla poszczególnych podgrup chorych

Tabela 60.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych podgrup chorych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.] (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa		T-DXd	
					n (%)	N
Odpowiedź na leczenia wg BICR						
<i>DESTINY-Breast01</i> (Modi 2020)	11,1 (0,7; 19,9)	ORR	Ogółem		112 (60,9)	184
			Wcześniejsze zastosowanie pertuzumabu	Tak	78 (64,5)	121
Nie				34 (54,0)	63	
<i>DESTINY-Breast01</i> (EMA 2020)			Wiek	<65 r.ż.	85 (60,7)	140
				≥65 r.ż.	27 (61,4)	44
				<75 r.ż.	109 (62,3)	175
				≥75 r.ż.	3 (33,3)	9
<i>DESTINY-Breast01</i> (EMA 2020)			Rasa	Żółta	40 (57,1)	70
				Biała	62 (61,4)	101
				Inna	8 (88,9)	9
<i>DESTINY-Breast01</i> (Modi 2020, EMA 2020)			Region geograficzny	Azja	37 (58,7)	63
				Ameryka Północna	33 (62,3)	53
				Europa	42 (61,8)	68
<i>DESTINY-Breast01</i> (EMA 2020)			Kraj	USA	33 (62,3)	53
	Japonia	19 (63,3)		30		
	Korea	18 (54,5)		33		
	Grupa etniczna	Hiszpanie lub Latynosi	3 (30,0)	10		
		Inna	108 (62,4)	173		
	Wcześniejsze zastosowanie pertuzumabu w 1. lub 2. linii leczenia zaważowanego/przerzutowego raka piersi	Tak	38 (74,5)	51		
		Nie	74 (55,6)	133		
Receptory estrogenowe	Pozytywne	54 (58,1)	93			
	Negatywne	58 (65,9)	88			

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.] (zakres)	Punkt końcowy	Podgrupa		T-DXd	
					n (%)	N
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)			Receptory progesteronowe	Pozytywne	31 (60,8)	51
				Negatywne	79 (63,2)	125
			Receptory hormonalne	Pozytywne	56 (57,7)	97
				Negatywne	55 (66,3)	83
			Liczba wcześniejszych schematów z wykluczeniem terapii hormonalnej	≥3	99 (59,3)	167
				<3	13 (76,5)	17
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)			Upośledzenie czynności nerek	Wynik w normie	59 (65,6)	90
				Łagodne	44 (63,8)	69
				Umiarkowane	9 (36,0)	25
Upośledzenie czynności wątroby	Wynik w normie	68 (64,8)	105			
	Łagodne	43 (56,6)	76			
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)			Przerzuty do mózgu	Tak	14 (58,3)	24
				Nie	98 (61,3)	160
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)			Przerzuty do kości	Tak	29 (54,7)	53
				Nie	83 (63,4)	131
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)			Obecność choroby trzewnej	Tak	102 (60,4)	169
				Nie	10 (66,7)	15
			Stan sprawności w skali ECOG	0	67 (65,7)	102
				1	45 (55,6)	81
Trastuzumab derukstekan bezpośrednio po terapii trastuzumabem emtanzyną	Tak	36 (64,3)	56			
	Nie	76 (59,4)	128			
DESTINY-Breast01 (EMA 2020)			Najlepsza odpowiedź na trastuzumab emtanzynę	CR/PR/SD	47 (59,5)	79
				PD	44 (66,7)	66
			Formulacja leku	Mrożony płyn	47 (61,8)	76
				Liofilizowany proszek	65 (60,2)	108
			Suma średnic zmian docelowych	<5 cm	47 (63,5)	74
				≥5 cm	64 (67,4)	95
DESTINY-Breast01 (Modi 2020)			HER2-dodatni guz [^]	IHC 3+	97 (63,0)	154
				IHC 1+ lub 2+, ISH-dodatni	13 (46,4)	28
			Progresja guza w czasie lub po podaniu trastuzumabu emtanzyny	110 (61,1)	180	

[^]dane dla chorych z wynikiem immunohistochemicznym (IHC) wskazanym jako 1+ (IHC ujemny) lub 2+ (IHC graniczny) obejmują dane dla chorych, u których wynik był niejednoznaczny lub nie mógł być oceniony; wynik 3+ wskazuje na pozytywny wynik HER2 (receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika

wzrostu). Dodatni wynik HER2 jest również wskazywany przez IHC wynik 1+ lub 2+ i pozytywne wyniki hybrydyzacji in situ (ISH)

18.2. Wyniki PFS badania *DESTINY-Breast03* dla poszczególnych podgrup chorych

Tabela 61.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
PFS – ocena według BICR									
<i>DESTINY-Breast03</i> (Cortés 2022)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd	Status receptora hormonalnego	pozytywny	22,4 (17,7; n/o)	133	6,9 (4,2; 9,8)	139	0,32 (0,22; 0,46)	TAK
	15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1		negatywny	n/o (18,0; n/o)	126	6,8 (5,4; 8,3)	122	0,30 (0,20; 0,44)	TAK
<i>DESTINY-Breast03</i> (Cortés 2022)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd	Wcześniejsza terapia pertuzumabem	Tak	n/o (18,5; n/o)	162	6,8 (5,4; 8,3)	158	0,30 (0,22; 0,43)	TAK
			Nie	n/o (16,5; n/o)	99	7,0 (4,2; 9,7)	105	0,30 (0,19; 0,47)	TAK
	15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Choroba trzewna	Tak	22,2 (16,5; n/o)	195	5,7 (4,2; 7,0)	189	0,28 (0,21; 0,38)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
			Nie	n/o (n/o; n/o)	66	11,3 (6,8; n/o)	74	0,32 (0,17; 0,58)	TAK
		Liczba wcześniejszych linii leczenia ¹⁴	0-1	22,4 (17,9; n/o)	132	8,0 (5,7; 9,7)	126	0,33 (0,23; 0,48)	TAK
			≥2	n/o (16,8; n/o)	129	5,6 (4,2; 7,1)	137	0,28 (0,19; 0,41)	TAK
DESTINY-Breast03 (Cortés 2021)	16,2 mies. (zakres 0; 32,7) dla T-DXd 15,3 mies. (zakres 0; 31,3) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w wywiadzie	Tak	15,0 (12,6; 22,2)	62	5,7 (2,9; 7,1)	52	0,38 (0,23; 0,64)	TAK
			Nie	n/o (22,4; n/o)	199	7,0 (5,5; 9,7)	211	0,27 (0,19; 0,37)	TAK
DESTINY-Breast03 (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	Tak	15,0 (12,5; 22,2)	43	3,0 (2,8; 5,8)	39	0,25 (0,13; 0,45)	TAK
			Nie	n/o (22,2; n/o)	218	7,1 (5,6; 9,7)	224	0,30 (0,22; 0,40)	TAK

¹⁴ Włączono osoby z szybką progresją w czasie terapii (neo)adjuwantowej. Linia terapii nie obejmuje terapii hormonalnej.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		HR (95% CI)	IS
			Mediana	N	Mediana	N		

18.3. Wyniki ORR badania *DESTINY-Breast03* dla poszczególnych podgrup chorych

Tabela 62.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w poszczególnych podgrupach chorych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	T-DXd		T-DM1		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Potwierdzone ORR											
<i>DESTINY-Breast03</i> (Hurvitz 2021)	15,5 mies. (zakres 15,1 16,6) dla T-DXd 13,9 mies. (zakres 11,8; 15,1) dla T-DM1	Status receptora hormonalnego	pozytywny	104 (78,2)	133	43 (30,9)	139	8,01 (4,64; 13,83)	0,47 (0,37; 0,58)	3 (2; 3)	TAK
			negatywny	103 (81,7)	126	47 (38,5)	122	7,15 (4,00; 12,77)	0,43 (0,32; 0,54)	3 (2; 4)	TAK
		Wcześniejsza terapia pertuzumabem	tak	129 (79,6)	162	52 (32,9)	158	7,97 (4,80; 13,22)	0,47 (0,37; 0,56)	3 (2; 3)	TAK
			nie	79 (79,8)	99	38 (36,2)	105	6,96 (3,70; 13,10)	0,44 (0,31; 0,56)	3 (2; 4)	TAK
		Choroba trzewna	tak	151 (77,4)	195	55 (29,1)	189	8,36 (5,28; 13,24)	0,48 (0,40; 0,57)	3 (2; 3)	TAK
			nie	57 (86,4)	66	35 (47,3)	74	7,06 (3,05; 16,32)	0,39 (0,25; 0,53)	3 (2; 4)	TAK
		Liczba wcześniejszych linii leczenia ¹⁵	0-1	99 (75,0)	132	45 (35,7)	126	5,40 (3,16; 9,24)	0,39 (0,28; 0,50)	3 (2; 4)	TAK
			≥2	109 (84,5)	129	45 (32,8)	137	11,14 (6,14; 20,21)	0,52 (0,42; 0,62)	2 (2; 3)	TAK

¹⁵ Włączono osoby z szybką progresją w czasie terapii (neo)adjuwantowej. Linia terapii nie obejmuje terapii hormonalnej.

18.4. Wyniki dotycząceILD z badania DESTINY-Breast03

W grupie otrzymującej trastuzumab derukstekan mediana czasu do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc wynosiła 168 dni (zakres 33; 507), a u 3 chorych wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie, zgodnie z oceną komisji orzekającej (u 1 chorego wystąpiły dwa zdarzenia o 2. stopniu nasilenia, u 1 chorego wystąpiły trzy zdarzenia o 2. stopniu nasilenia oraz u 1 chorego wystąpiło jedno zdarzenie o 1. stopniu nasilenia i 1 zdarzenie o 2. stopniu nasilenia). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc wystąpiło u 21 chorych (8,2%), którzy otrzymali trastuzumab derukstekan i u 3 chorych (1,1%), którzy otrzymali trastuzumab emtanzyna

Tabela 63.

Zdarzenia niepożądane związane ze śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc

Rezultat przebiegu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc	trastuzumab derukstekan		trastuzumab emtanzyna	
	n (%)	N*	n (%)	N*
Ogółem	27 (10,5)	257	5 (1,9)	261
Zakończony zgonem	0 (0,0)	27	1 (20,0)**	5
Niezakończony powrotem do zdrowia	8 (29,6)	27	0 (0,0)	5
W trakcie powrotu do zdrowia	2 (7,4)	27	0 (0,0)	5
Zakończony powrotem do zdrowia z powikłaniami	2 (7,4)	27	0 (0,0)	5
Zakończony powrotem do zdrowia	15 (55,6)	27	4 (80,0)	5
Brakujący/nieznany	0 (0,0)	27	0 (0,0)	5

*% zdarzeń podano w odniesieniu do liczby, u których wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

** większość zdarzeń związanych ze śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc w obu ramionach leczenia ustąpiła, z wyjątkiem jednego zgonu, który został zgłoszony w grupie otrzymującej trastuzumab emtanzyna. U tego chorego wystąpiła zatorowość płucna, którą badacz ocenił jako o 5. stopniu nasilenia. Zdarzenie to zostało początkowo zgłoszone jako niewydolność oddechowa, jednak w późniejszym okresie zmieniono je na zatorowość płucną. Komisja ds. orzekania o śródmiąższowej chorobie płuc uznała to zdarzenie jako związaną z leczeniem śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc o 1. stopniu nasilenia (zgon nie podlegał ocenie). Jako główną przyczynę zgonu u tego chorego podano progresję choroby.

18.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 62

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla trastuzumabu derukstekanu w populacji chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases</i>	NCT04752059	w fazie rekrutacji	Medical University of Vienna	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena wskaźnika odpowiedzi przerzutów do mózgu podczas leczenia HER2- dodatniego raka piersi trastuzumabem derukstekanem	28 lipca, 2020 r.	28 lipca, 2023 r.
<i>An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12)</i>	NCT04739761 EU: 2020-005048-46	w fazie rekrutacji	AstraZeneca	Eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3b/4	Ocena skuteczność i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu u chorych z przerzutami do mózgu lub bez nich, z wcześniej leczonym zaawansowanym/przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby podczas wcześniejszego leczenia anty-HER2 i którzy otrzymali nie	22 czerwca, 2021 r.	19 stycznia, 2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
					więcej niż 2 linie/schematy terapii w leczeniu przerzutów (za wyjątkiem tukatynibu).		
<i>A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Multicohort Phase II Clinical Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)- Positive Advanced Breast Cancer With Brain Metastases and/or Leptomeningeal Carcinomatosis - The DEBBRAH Study"</i>	NCT04420598	w fazie rekrutacji	MedSIR	Eksperymentalne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, kohortowe, fazy II	Ocena działania trastuzumabu derukstekanu u chorych z wstępnie leczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (BC) z dodatnim receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) lub z niską ekspresją HER2 z nieleczonymi lub leczonymi przerzutami do mózgu (BM) lub rakiem opon mózgowo-rdzeniowych (LMC).	25 maja, 2020 r.	listopad 2021 r.
	NCT04622319	W fazie rekrutacji	Daiichi Sankyo, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte,	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu	4 grudnia, 2020 r.	31 grudnia, 2025 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05)</i>	EU: 2020-003982-20			wieloośrodkowe, fazy III	derukstekanu w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną u chorych wysokiego ryzyka z resztkowym inwazyjnym rakiem piersi po leczeniu neoadiuwantowym.).		
<i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]</i>	NCT03529110 EU: 2018-000222-61	Aktywne, nie-rekrutujące	Daiichi Sankyo, Inc	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III	Porównanie aktywności przeciwnowotworowej, a także bezpieczeństwa i skuteczności działania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z trastuzumabem emantyzyną u chorych z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem.	20 lipca, 2018 r.	kwiecień, 2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1</i>	NCT03523585	Aktywne, nie-rekrutujące	Daiichi Sankyo, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III	Porównanie działania trastuzumabu derukstekanu z innymi lekami standardowo stosowanymi, u chorych z HER2 – dodatnim nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy byli wcześniej leczeni.	1 sierpnia, 2018 r.	luty, 2022 r.
<i>A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1 (DESTINY-Breast01)</i>	NCT03248492 EU: 2016-004986-18	Aktywne, nie-rekrutujące	Daiichi Sankyo, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy II	Ocena działania trastuzumabu derukstekanu u chorych z HER-dodatnim rakiem piersi, którzy byli wcześniej leczeni trastuzumabem emtanzyną.	25 sierpnia, 2015 r.	30 września 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2021 r.

18.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]
#1	"trastuzumab deruxtecan" OR "ds-8201a" OR Enhertu OR "ds-8201" OR "ds 8201" OR "ds 8201a" OR "ds8201" OR "ds8201a" OR "fam-trastuzumab deruxtecan nxki" OR "fam-trastuzumab deruxtecan-nxki"	67 [^]	491 [^]
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	24 150 382 ^{^^}
#3	#1 AND #2	n/d	414
#4	[embase]/lim	n/d	223

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (67), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dotatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 21.10.2021 r.

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"trastuzumab deruxtecan"[All fields] OR "ds-8201a"[All fields] OR "Enhertu"[All fields] OR "ds-8201"[All fields] OR "ds 8201"[All fields] OR "ds 8201a"[All fields] OR "ds8201"[All fields] OR "ds8201a"[All fields] OR "fam trastuzumab deruxtecan nxki"[All fields] OR "fam-trastuzumab deruxtecan-nxki"[All fields]	146
#2	"random"[All fields] OR "randomised"[All fields] OR "randomized"[All fields] OR "randomly"[All fields] OR "randomisation"[All fields] OR "randomization"[All fields] OR "RCT"[All fields] OR "controlled"[All fields] OR "control"[All fields] OR "controls"[All fields] OR "prospective"[All fields] OR "prospectived"[All fields] OR "prospectives"[All fields] OR "prospectively"[All fields] OR "comparative"[All fields] OR "comparatived"[All fields] OR "comparatively"[All fields] OR "study"[All fields] OR "studies"[All fields] OR "cohort"[All fields] OR "cohorts"[All fields] OR "retrospective"[All fields] OR "retrospectived"[All fields] OR "retrospectives"[All fields] OR "retrospectively"[All fields] OR "observational"[All fields] OR "experimental"[All fields] OR "cross-sectional"[All fields] OR "cross sectional"[All fields] OR "follow up"[All fields] OR "follow-up"[All fields] OR "trial"[All fields] OR "trials"[All fields] OR "blind"[All fields] OR "blinded"[All fields] OR "blinding"[All fields] OR "mask"[All fields] OR "masked"[All fields] OR "masking"[All fields] OR "systematic overview"[All fields] OR "systematic review"[All fields] OR "metaanalysis"[All fields] OR "meta-analysis"[All fields] OR "meta analysis"[All fields]	16 744 457
#3	#1 AND #2	114

Data wyszukiwania: 21.10.2021 r.

18.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 24.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	"trastuzumab deruxtecan"	327
	Enhertu	19
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	("trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	("trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu)	2
	"trastuzumab deruxtecan"	37

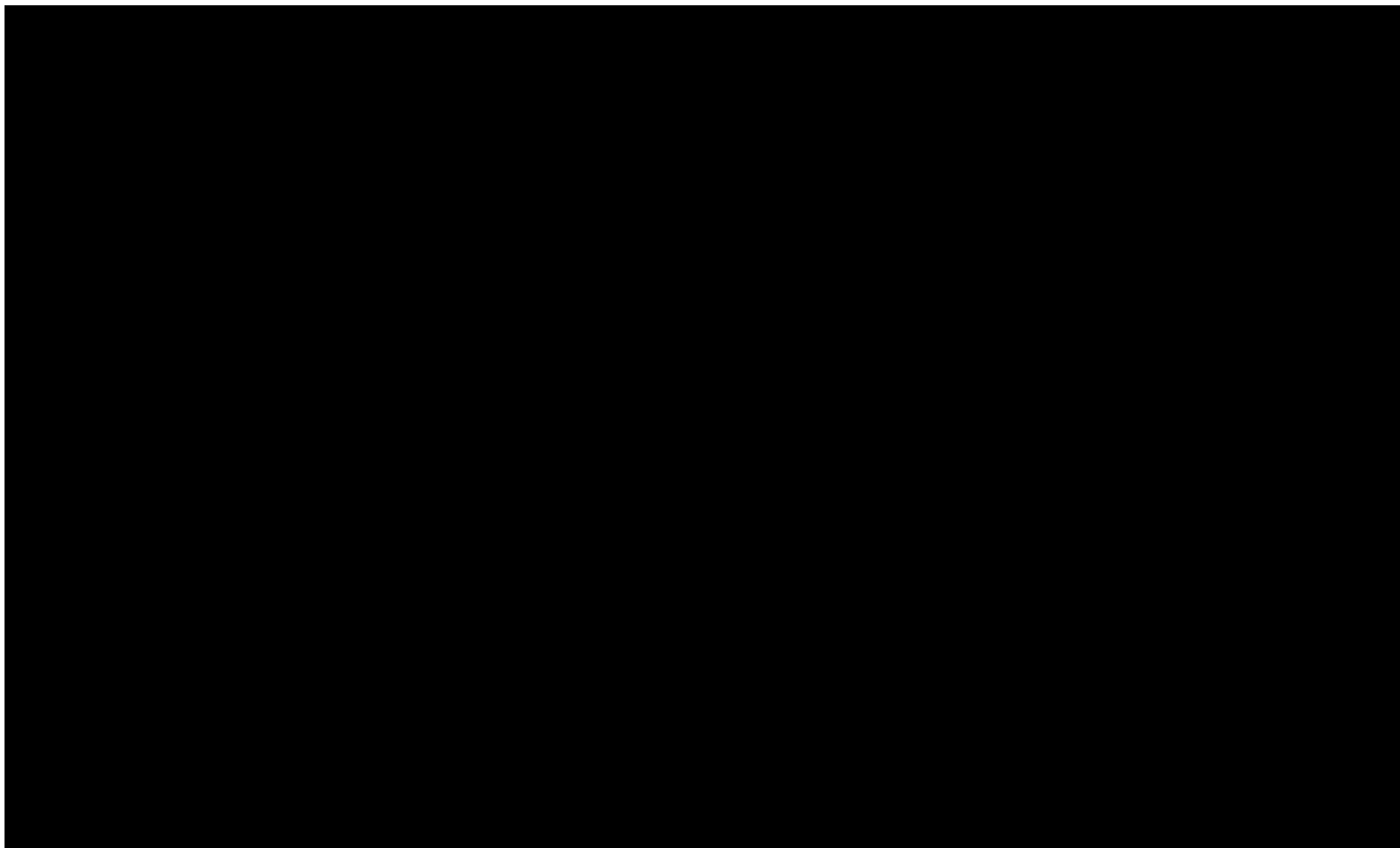
Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Enhertu	34
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(trastuzumab deruxtecan OR Enhertu) AND (breast cancer)	25
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	“trastuzumab deruxtecan”	24
	Enhertu	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	trastuzumab derukstekan	0
	Enhertu	0

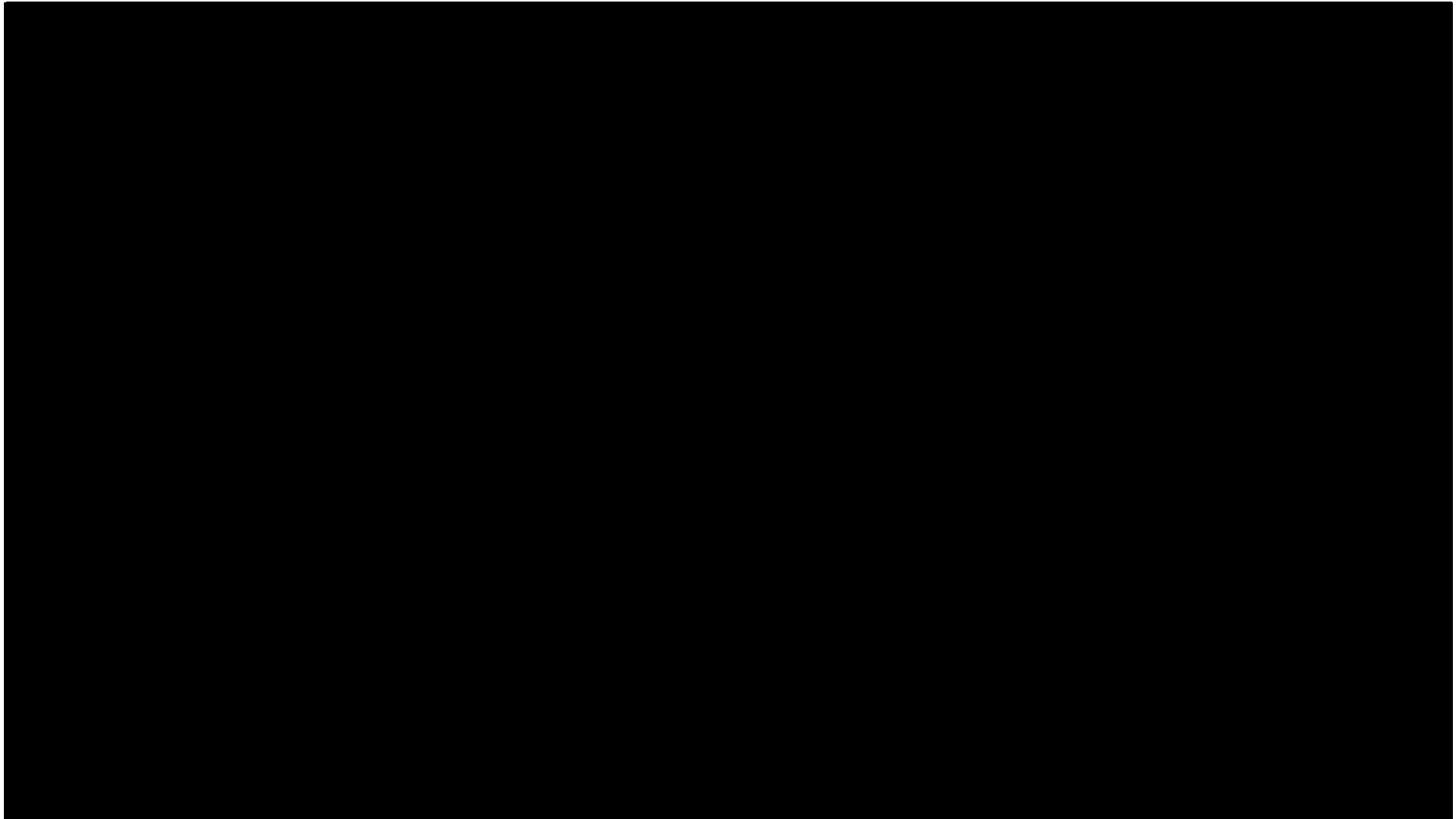
* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

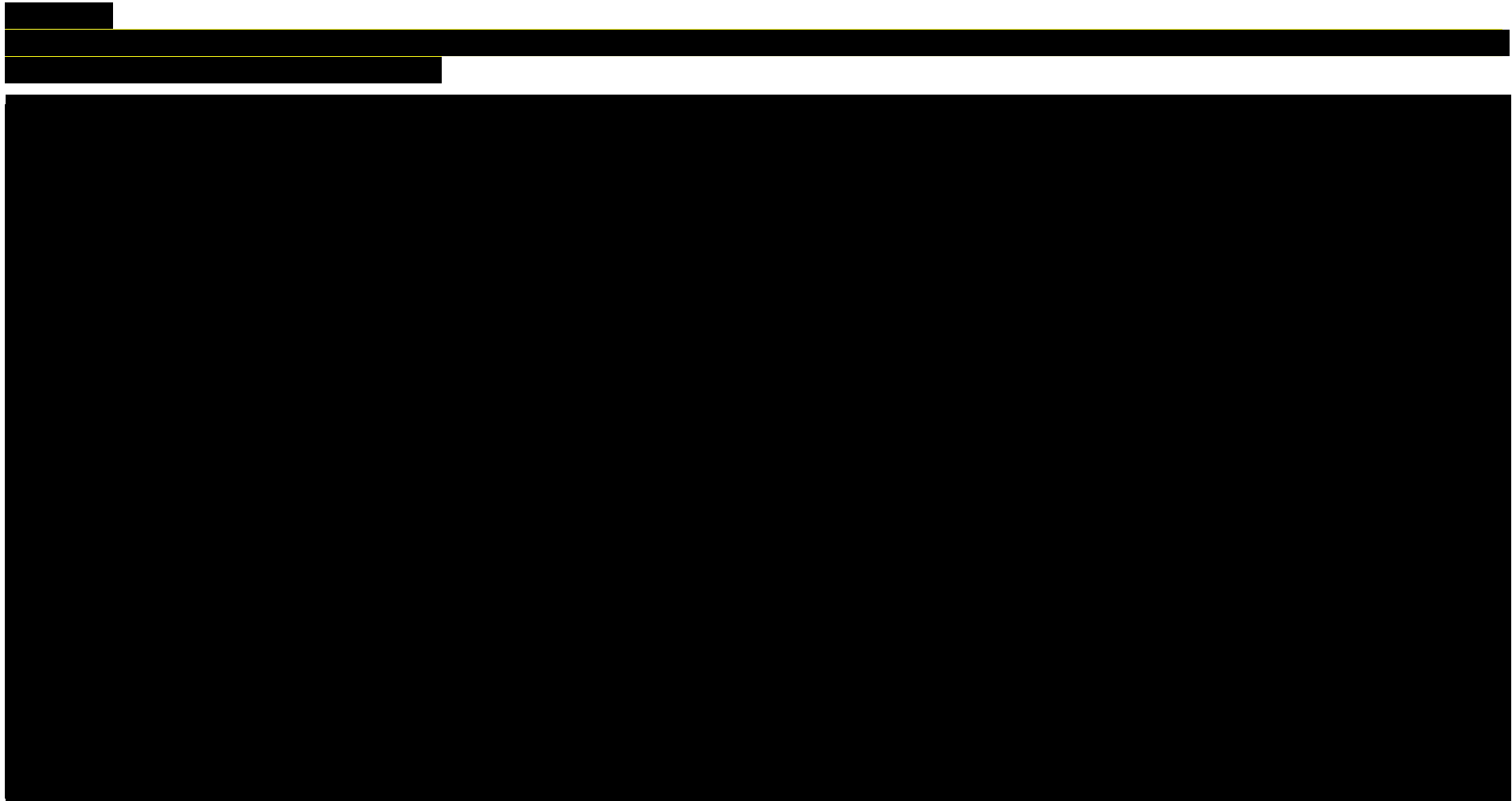
Data wyszukiwania: 21.10.2021 r.

trategia wyszukiwania w bazach głównych –

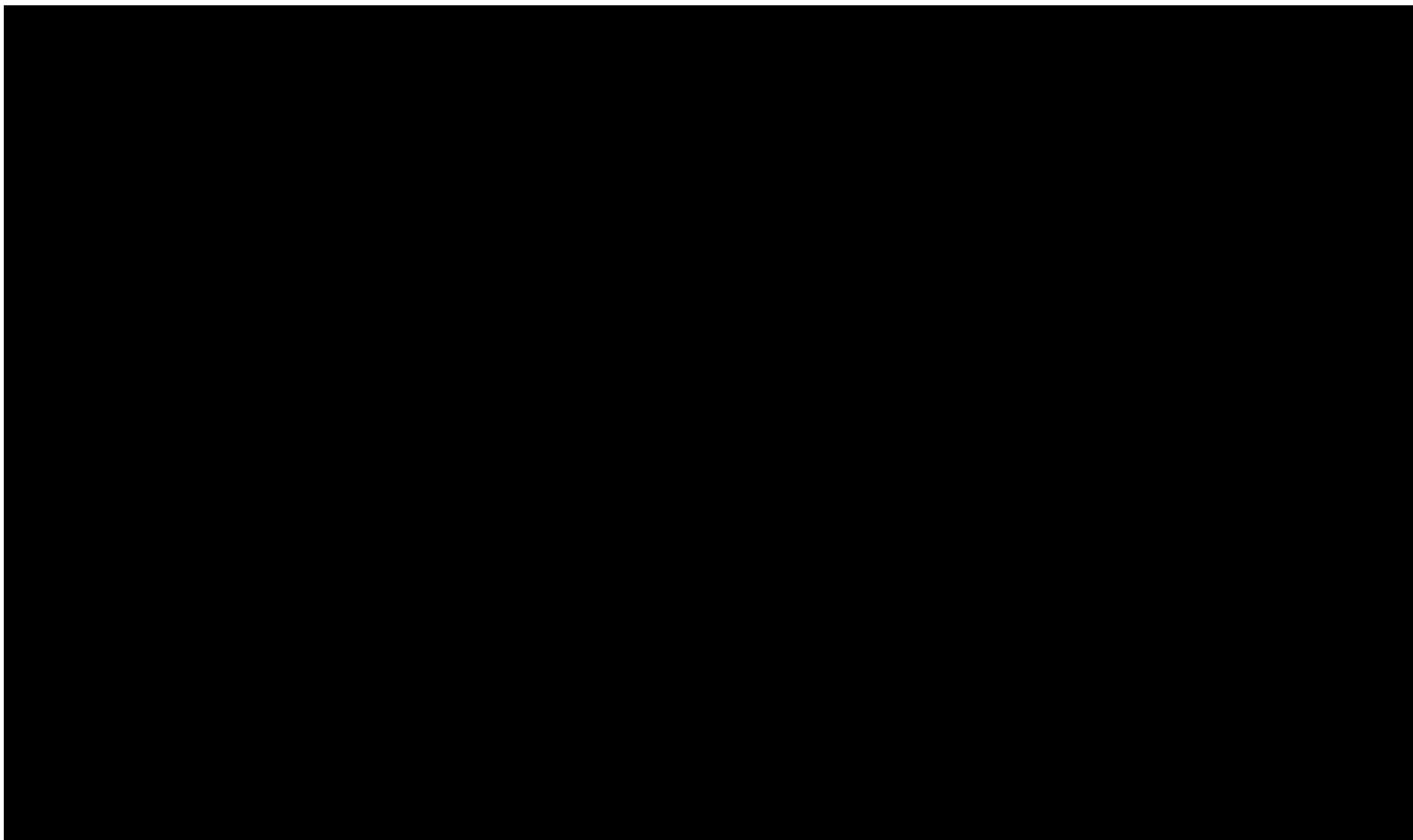
[Redacted content]

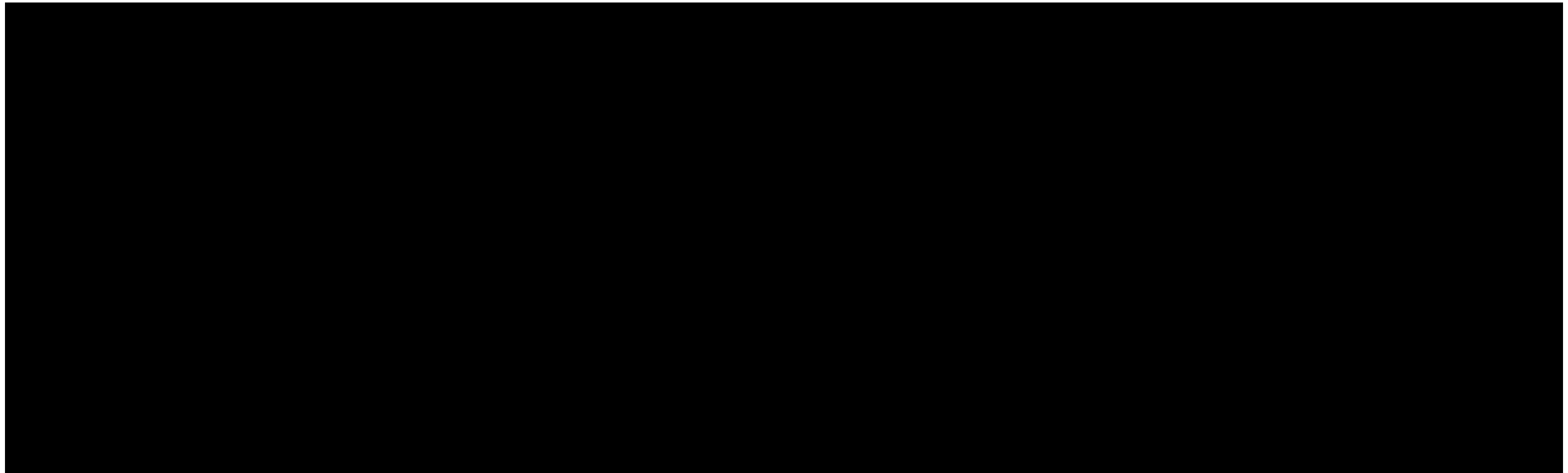


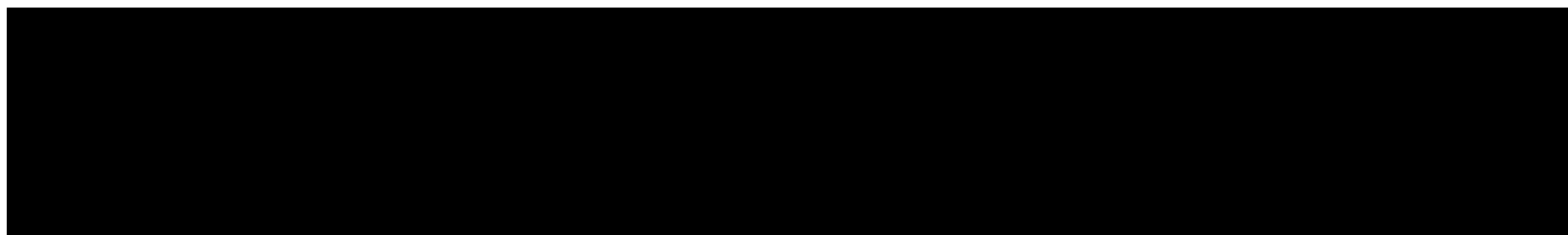
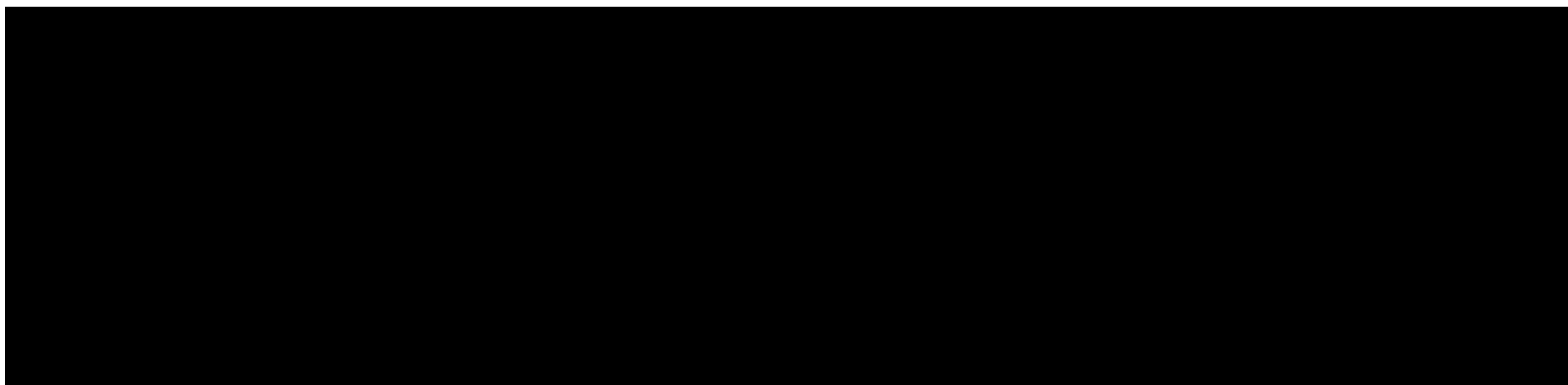


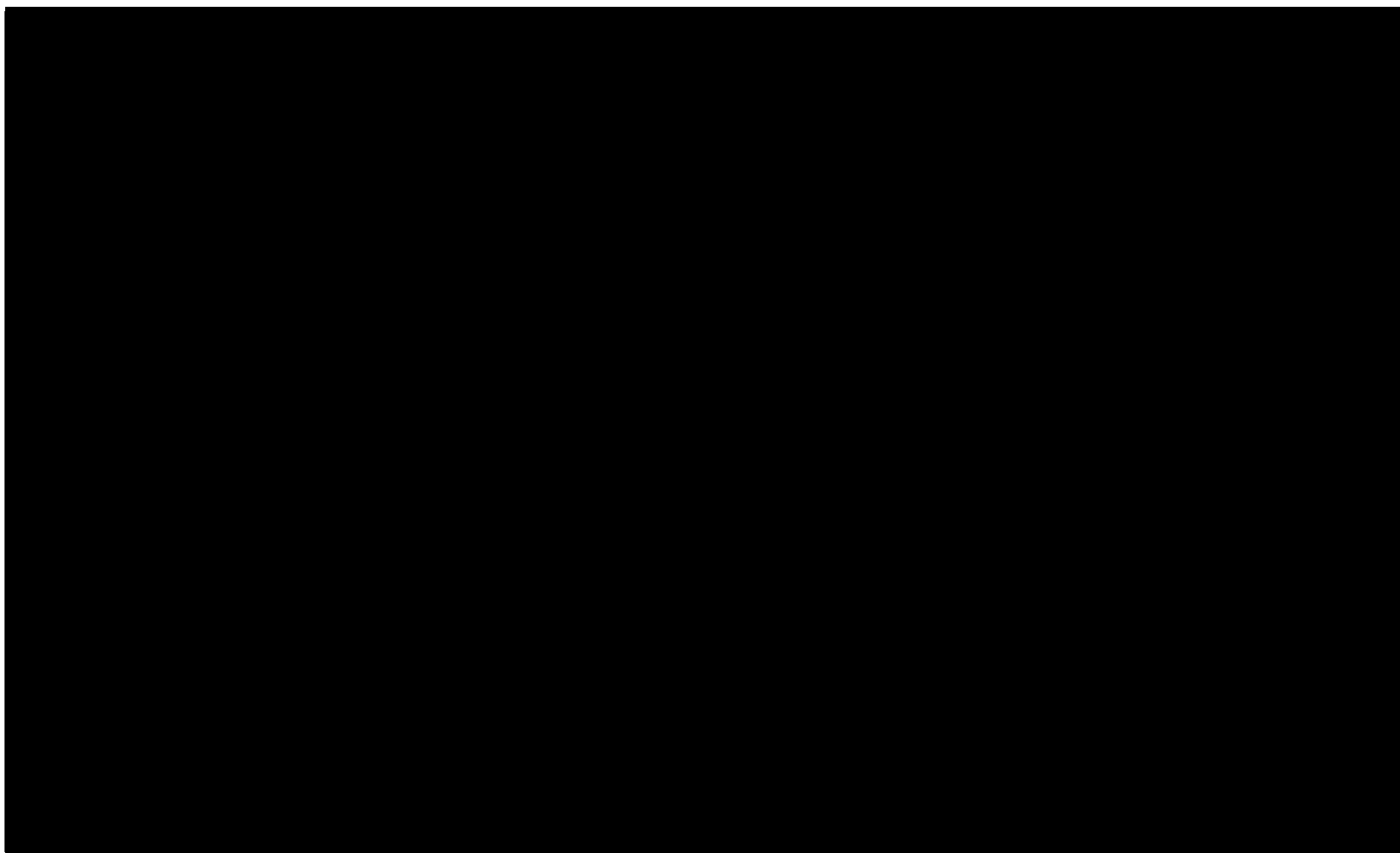


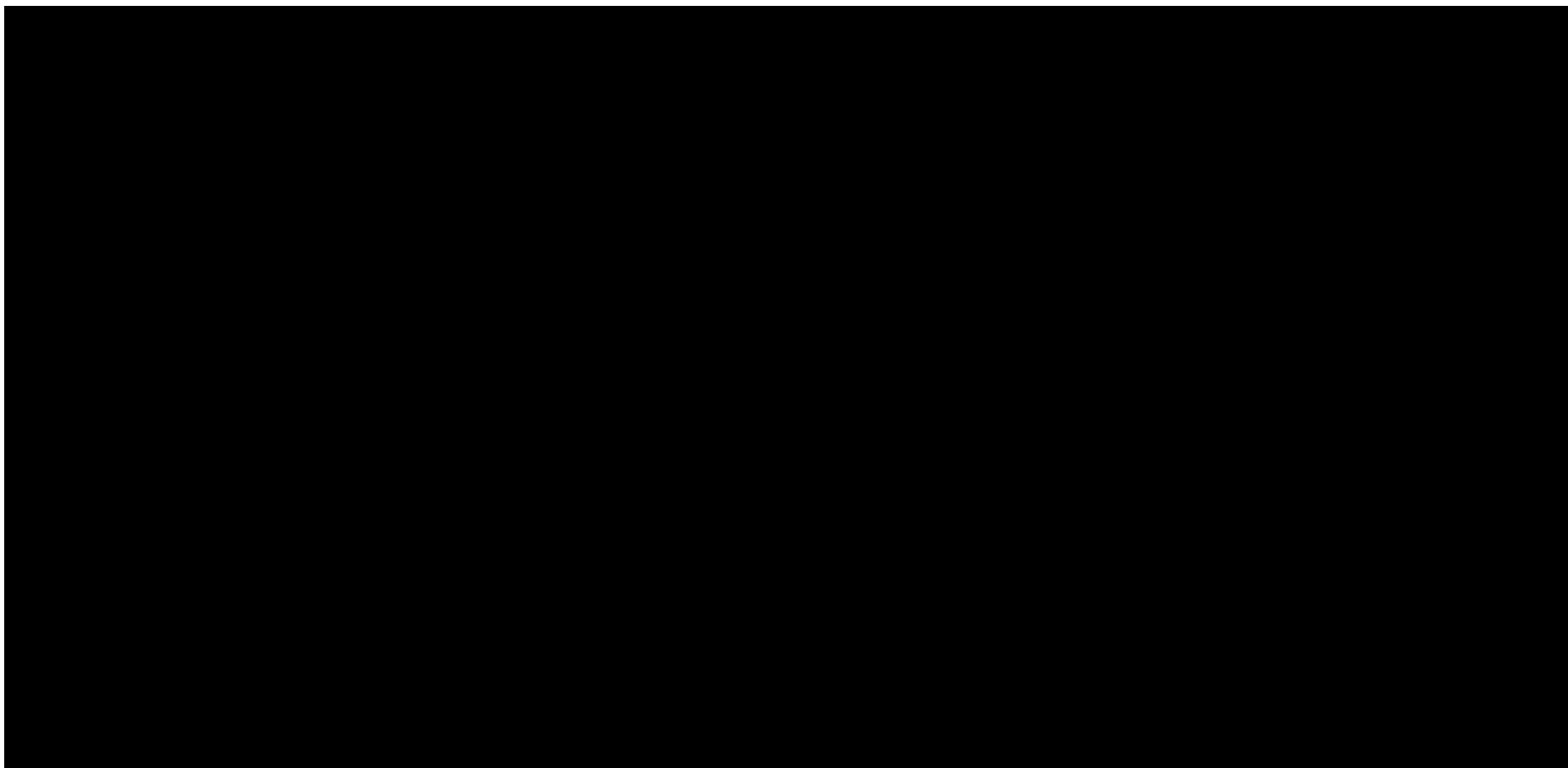




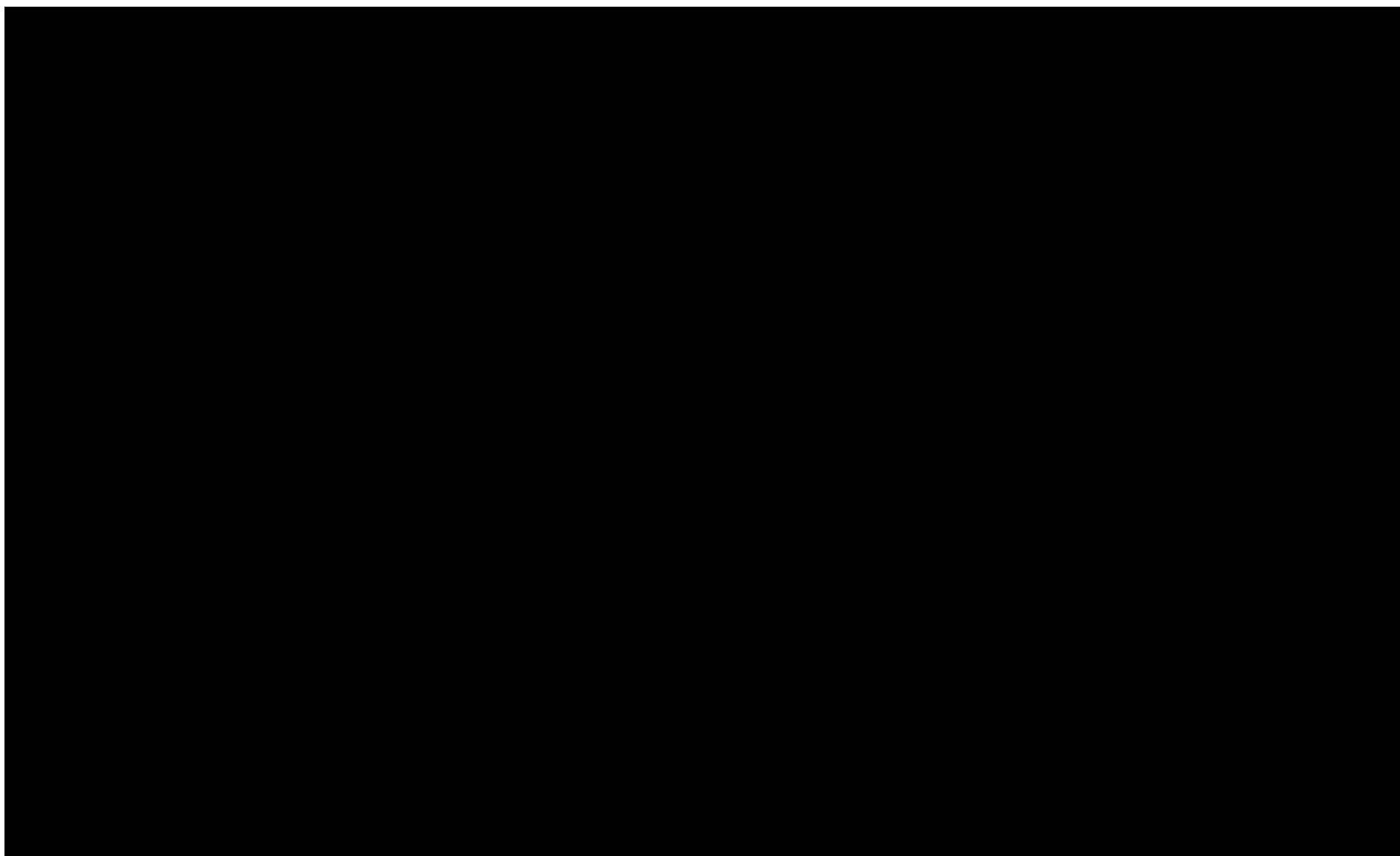


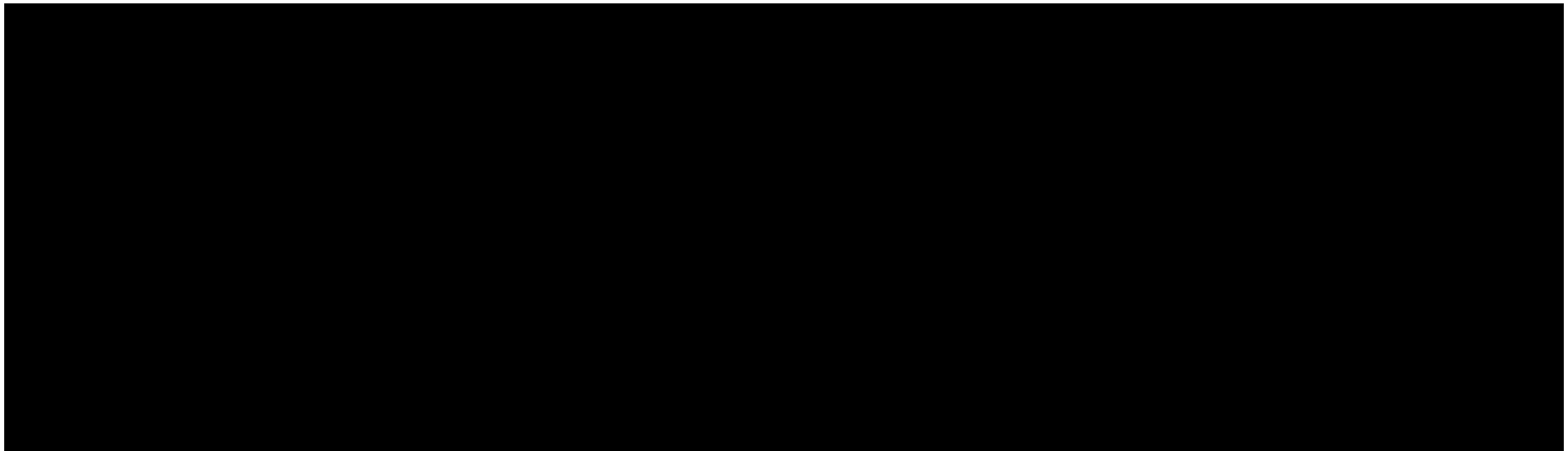










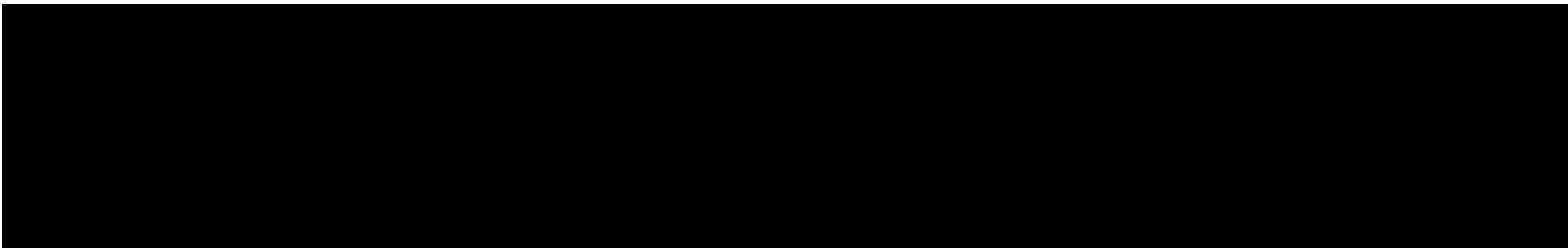


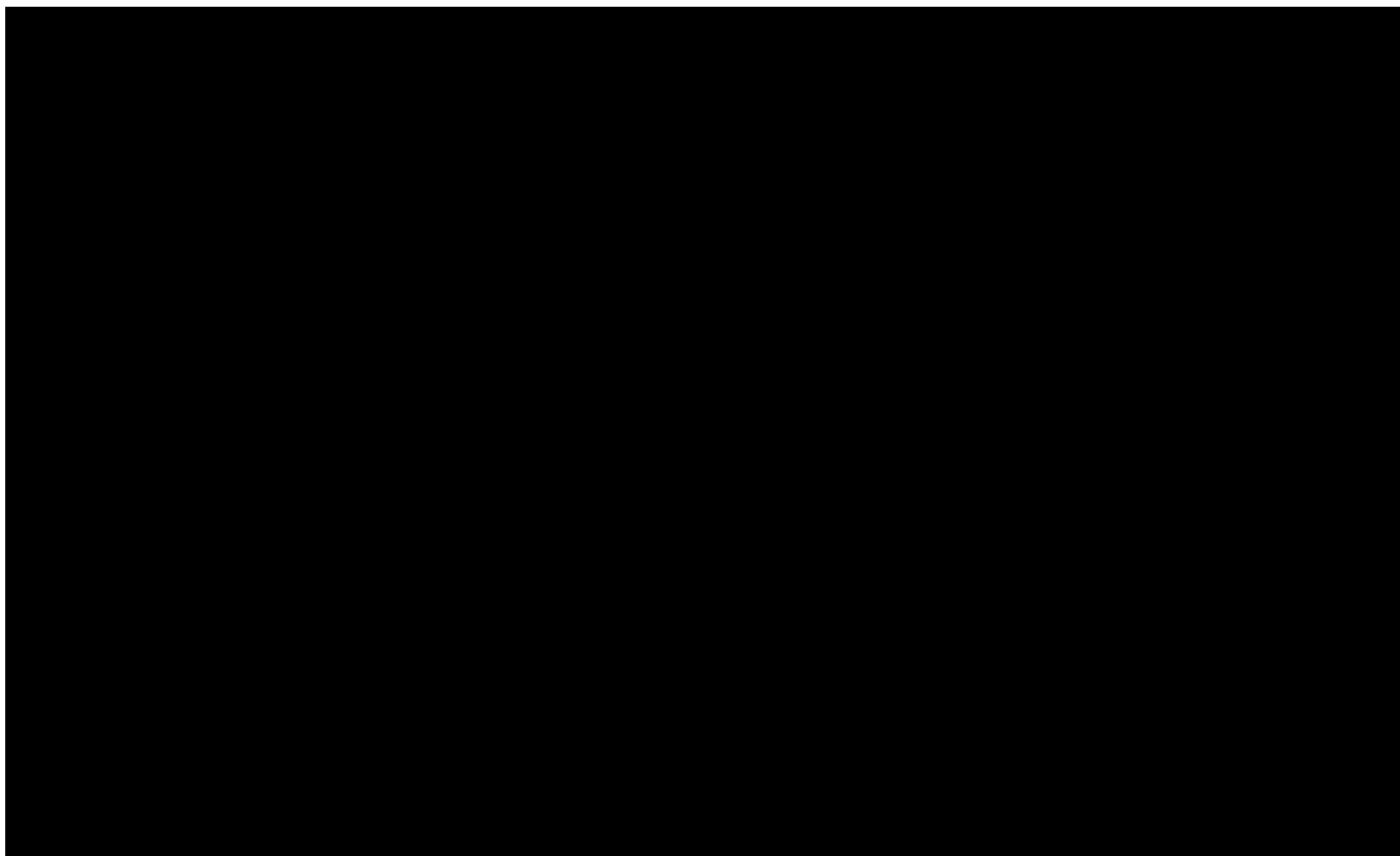
[Redacted text line]

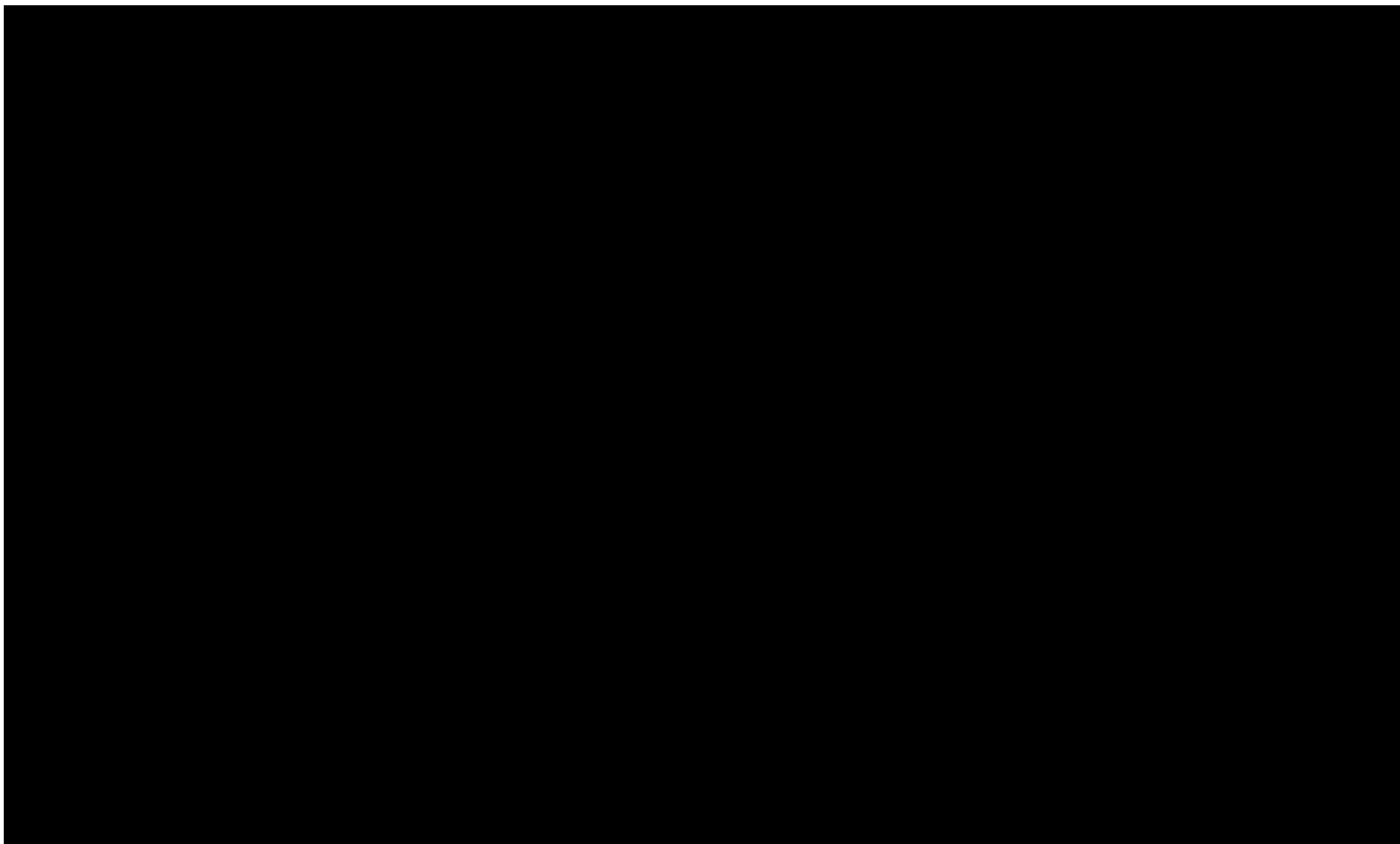
[Redacted text line]

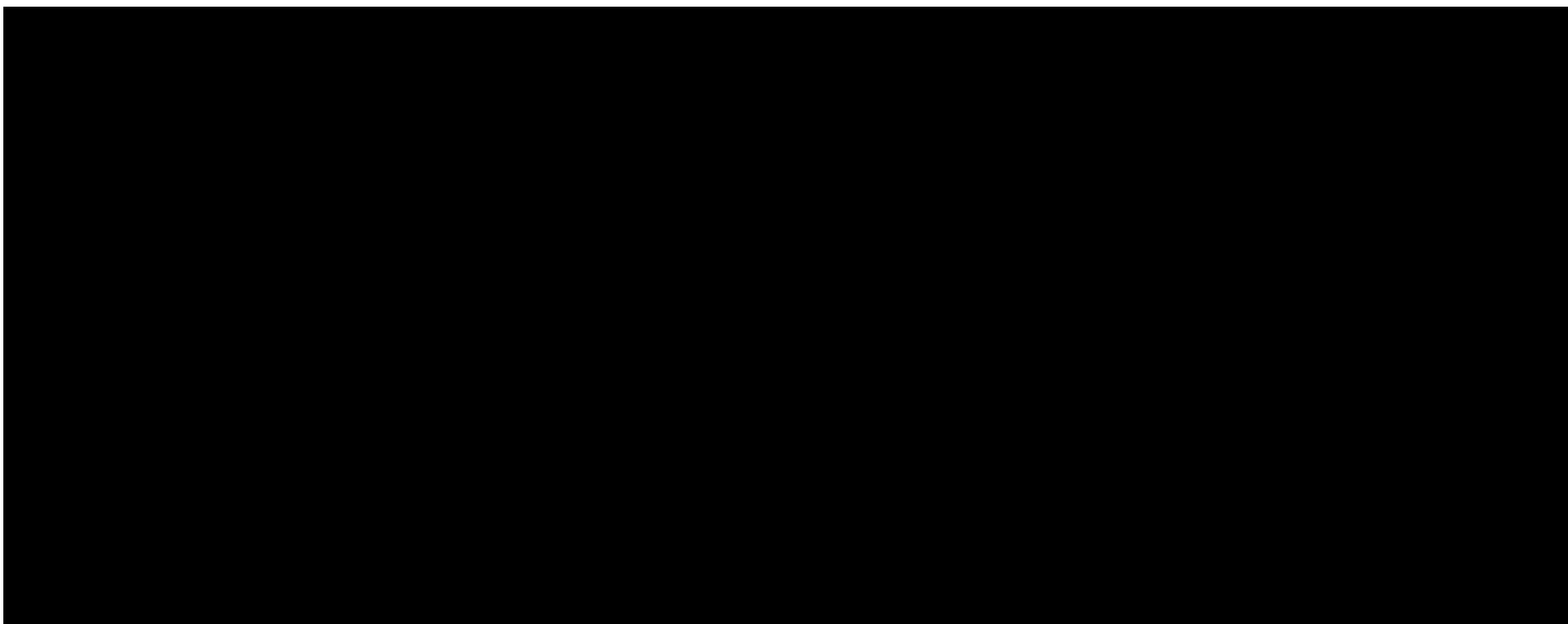
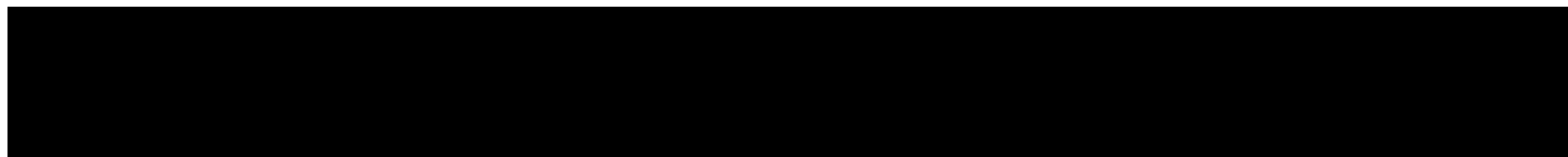
[Redacted text line]

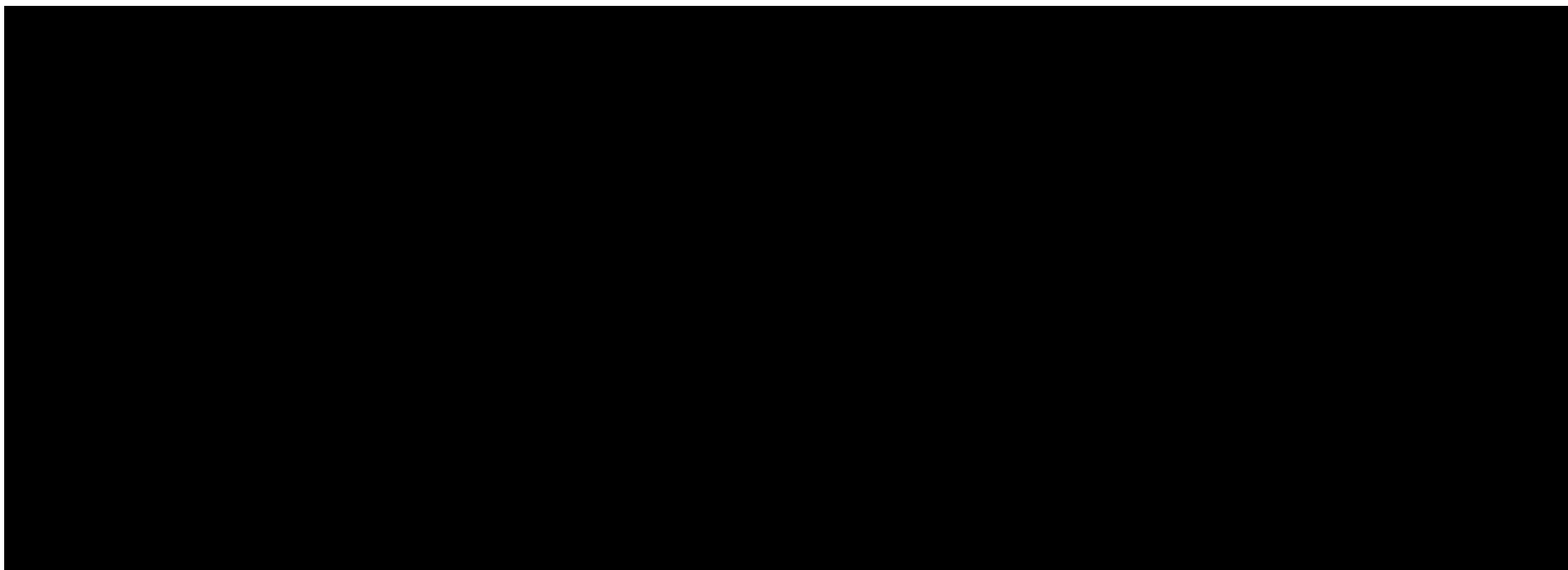
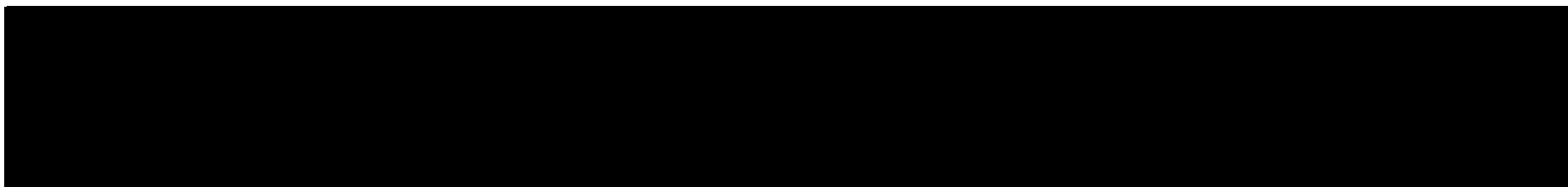
[Redacted text line]

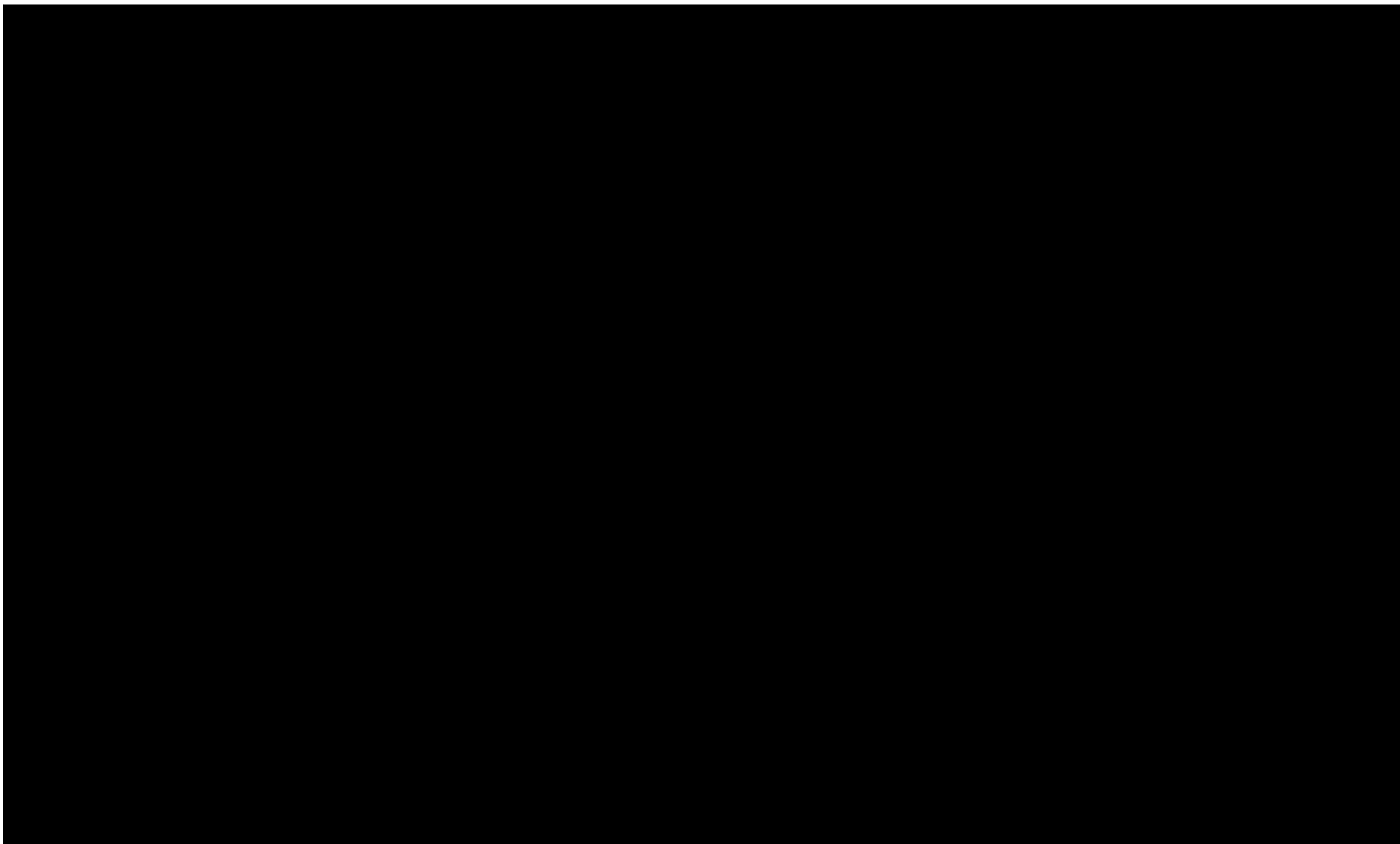


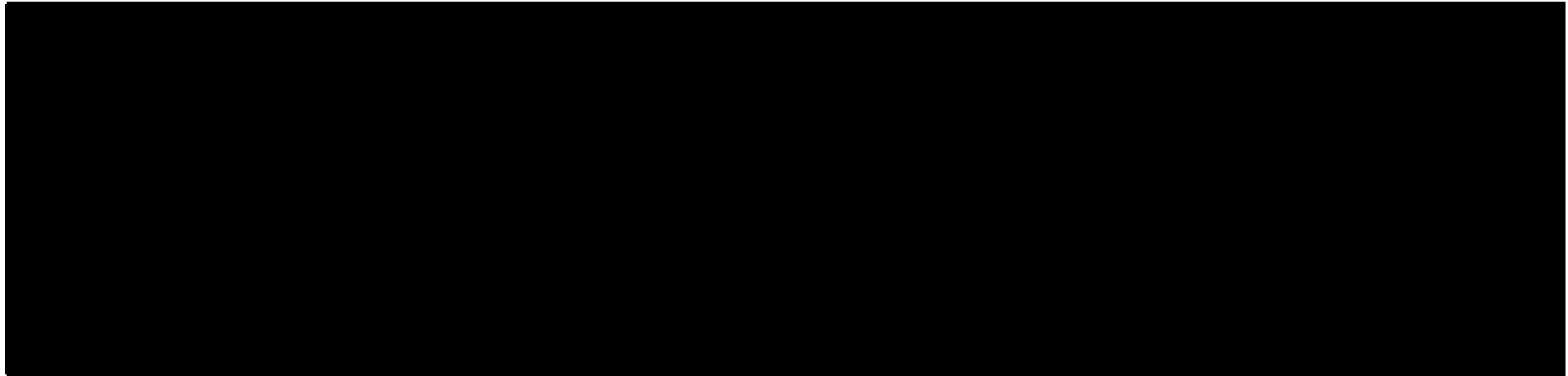












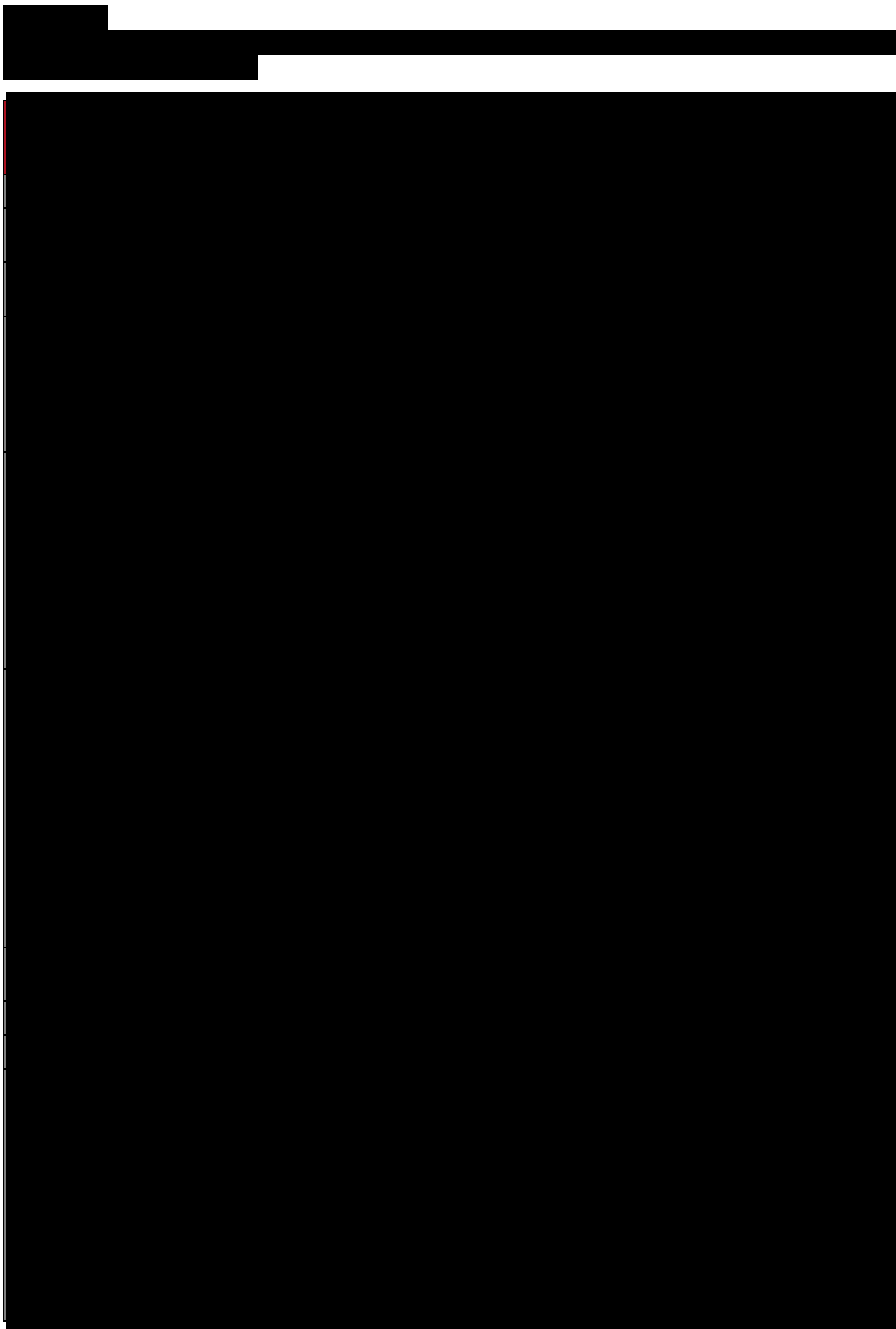
[REDACTED]

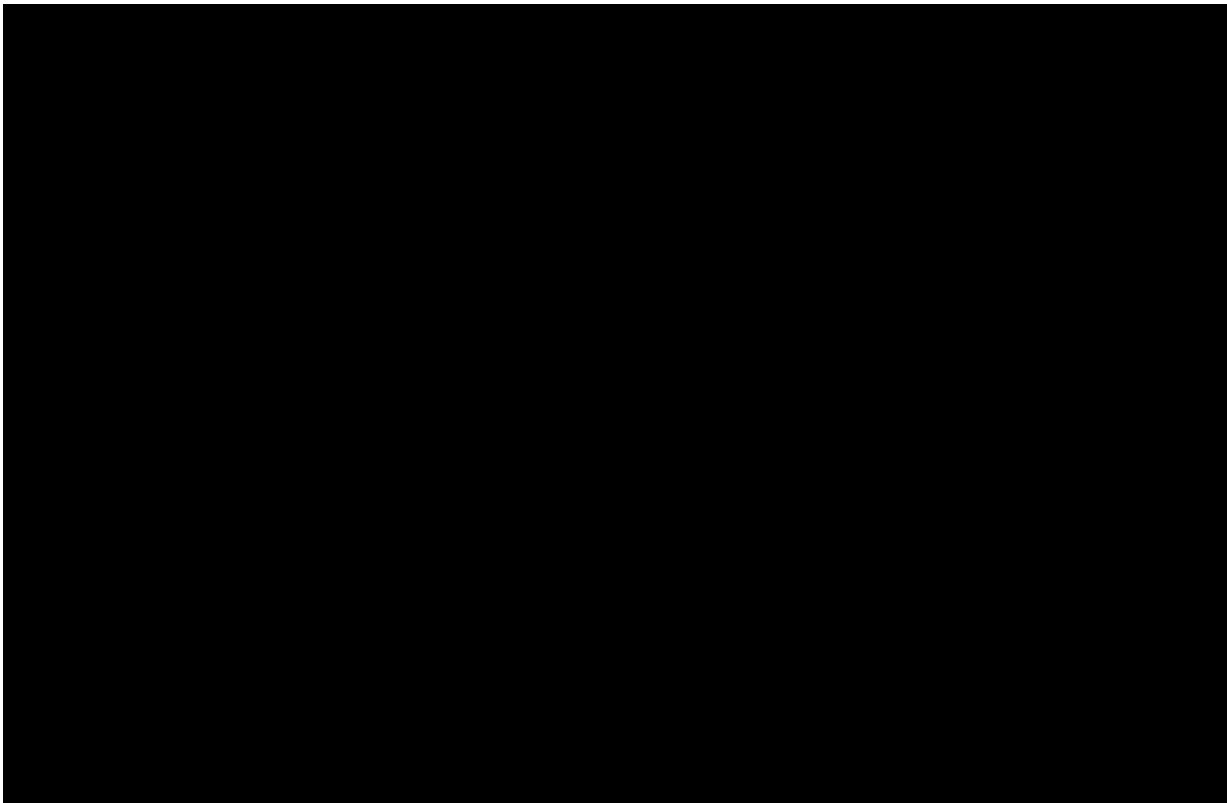
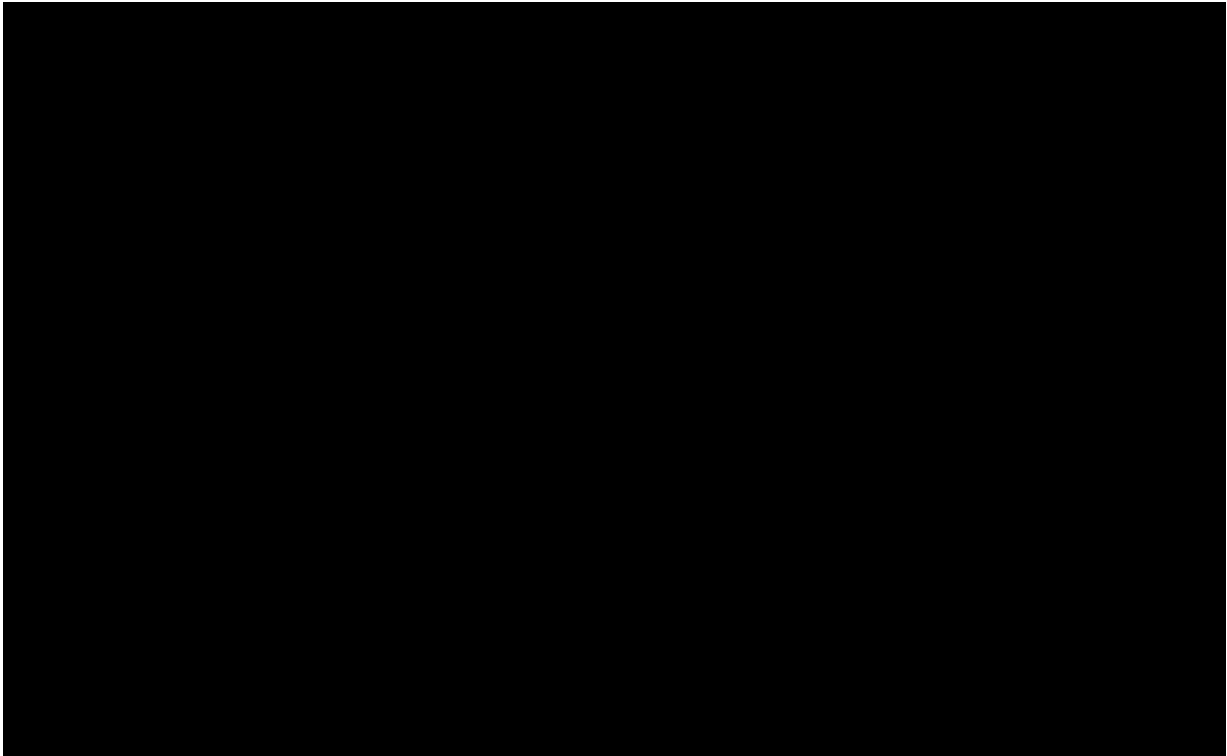
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

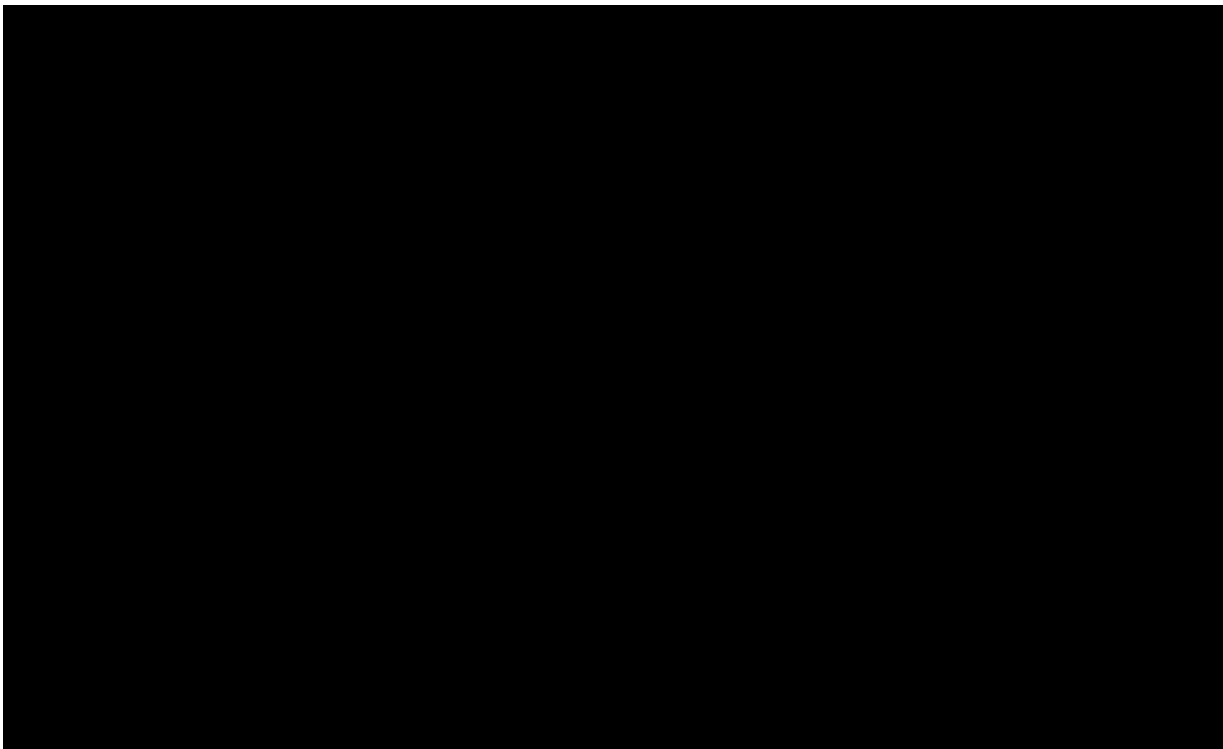
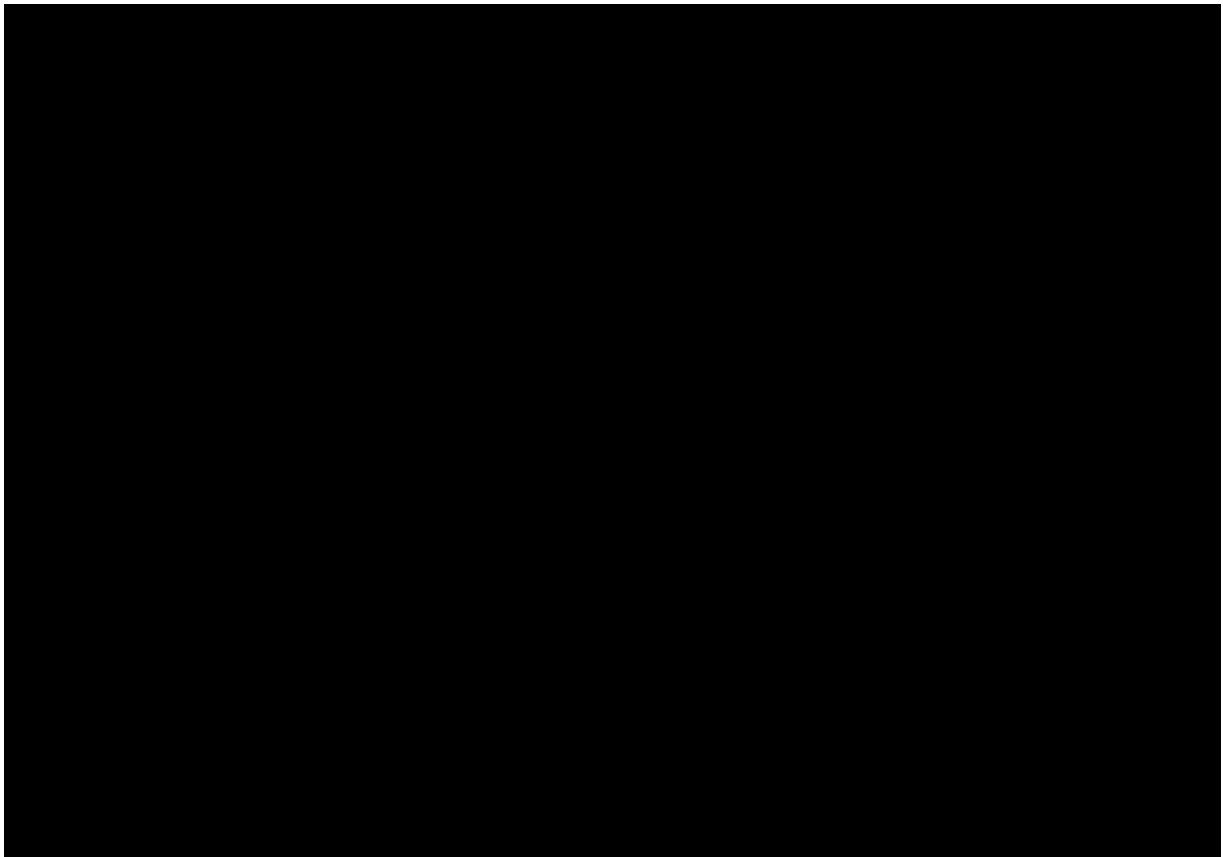
[Redacted text block]

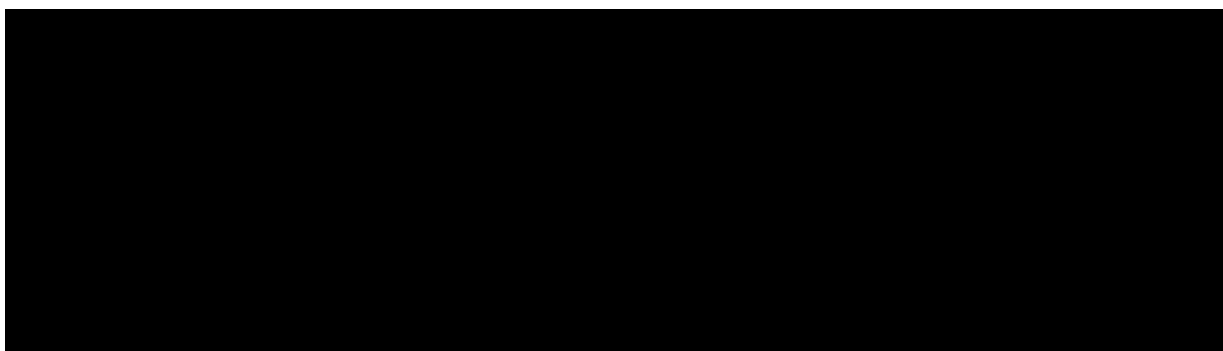
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

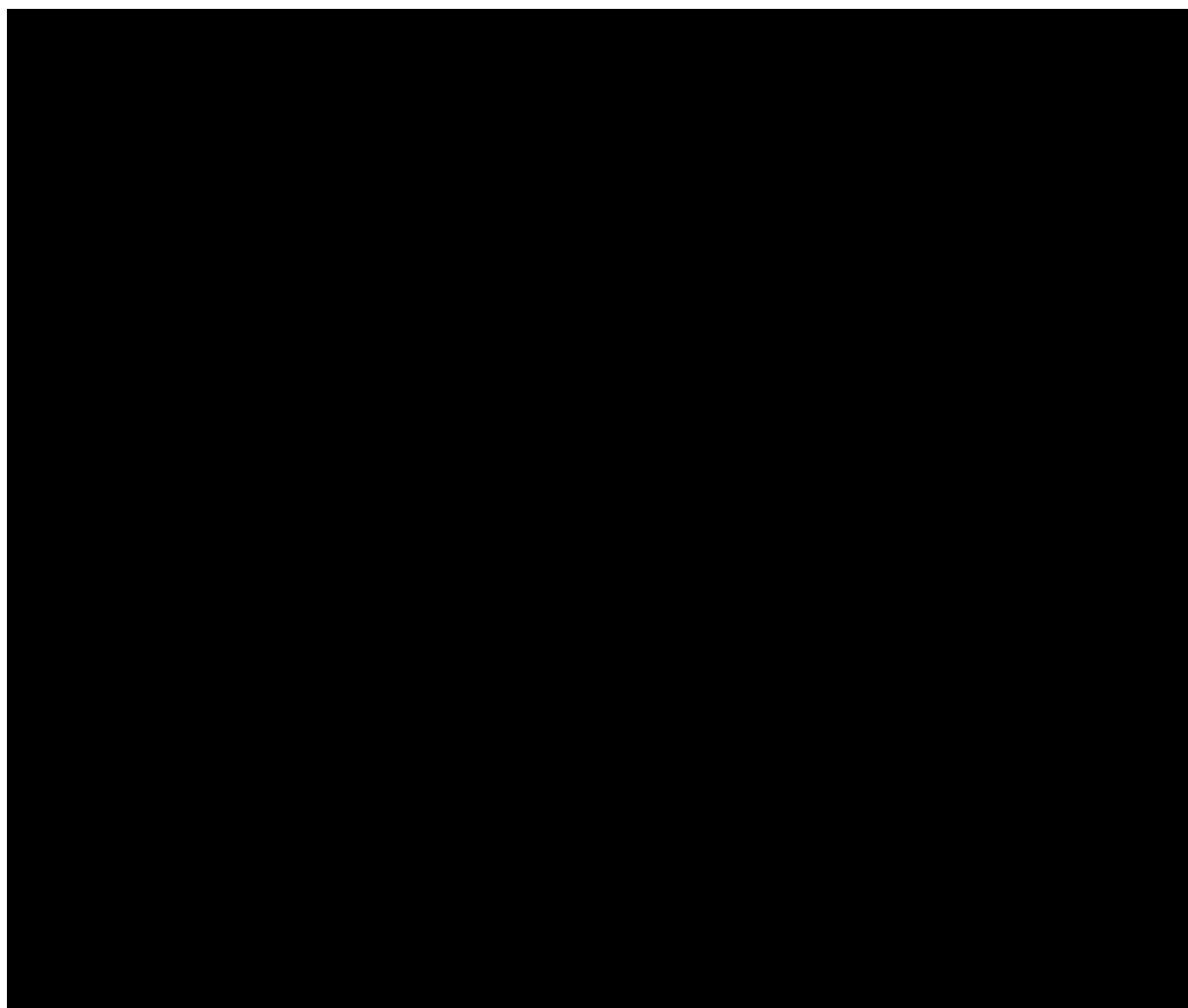




trategia wyszukiwania w bazach głównych –

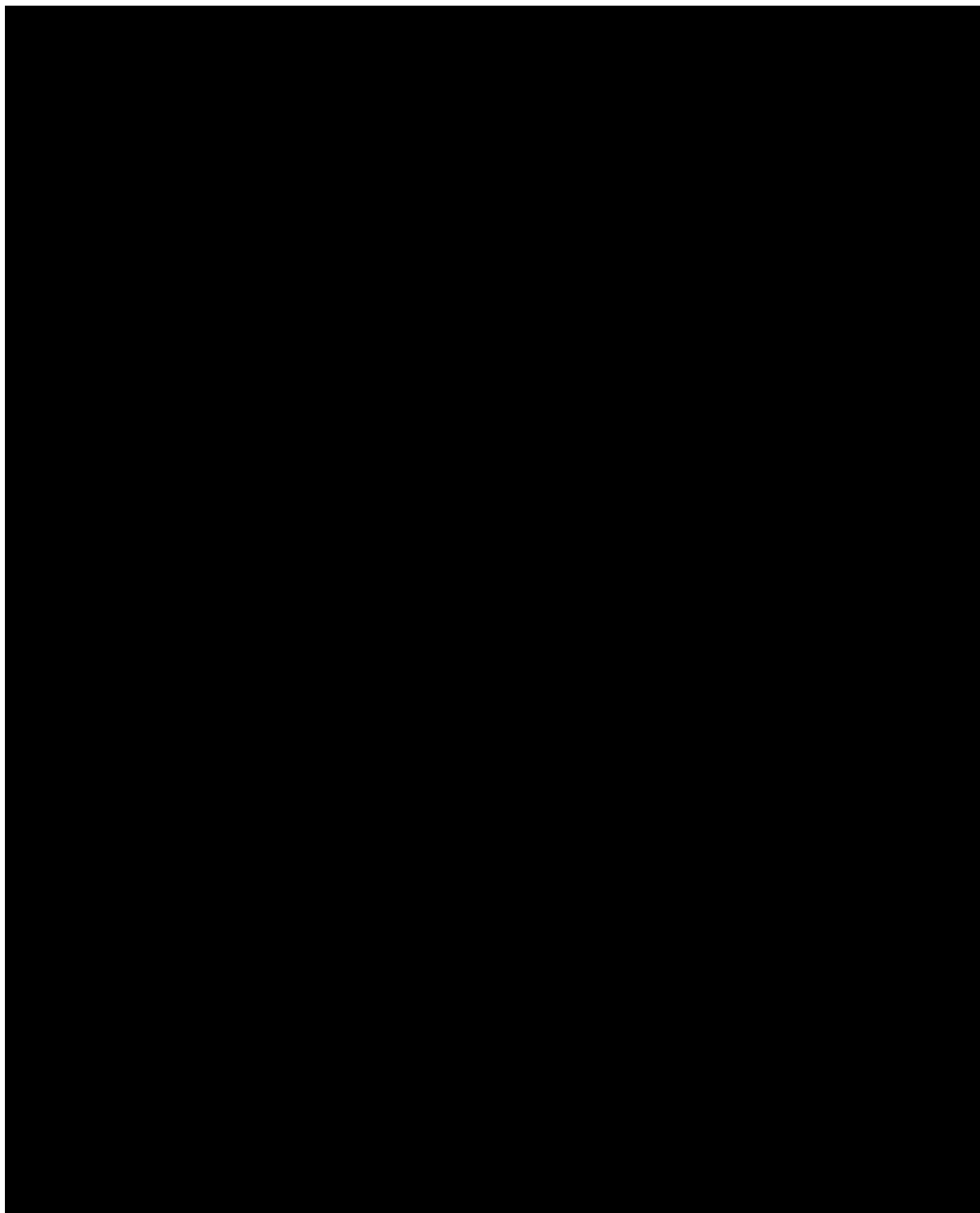
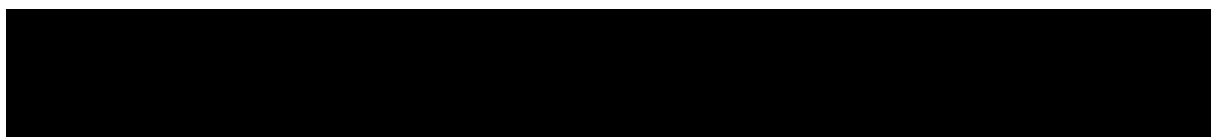
[Redacted]

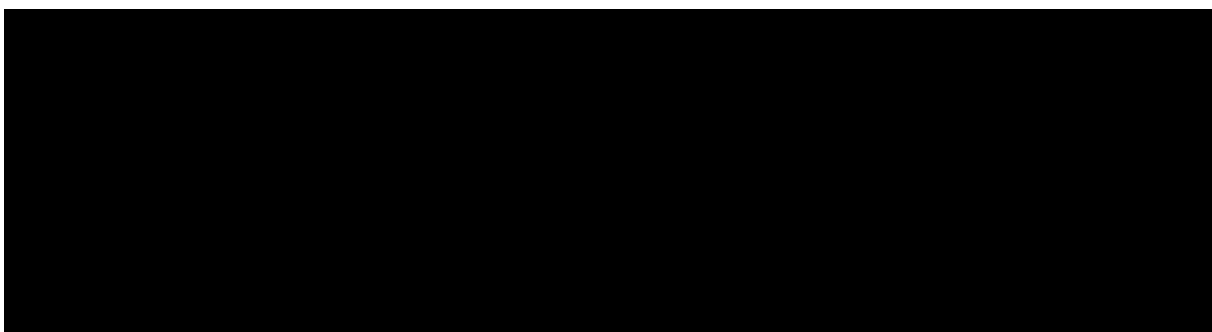
[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted text]



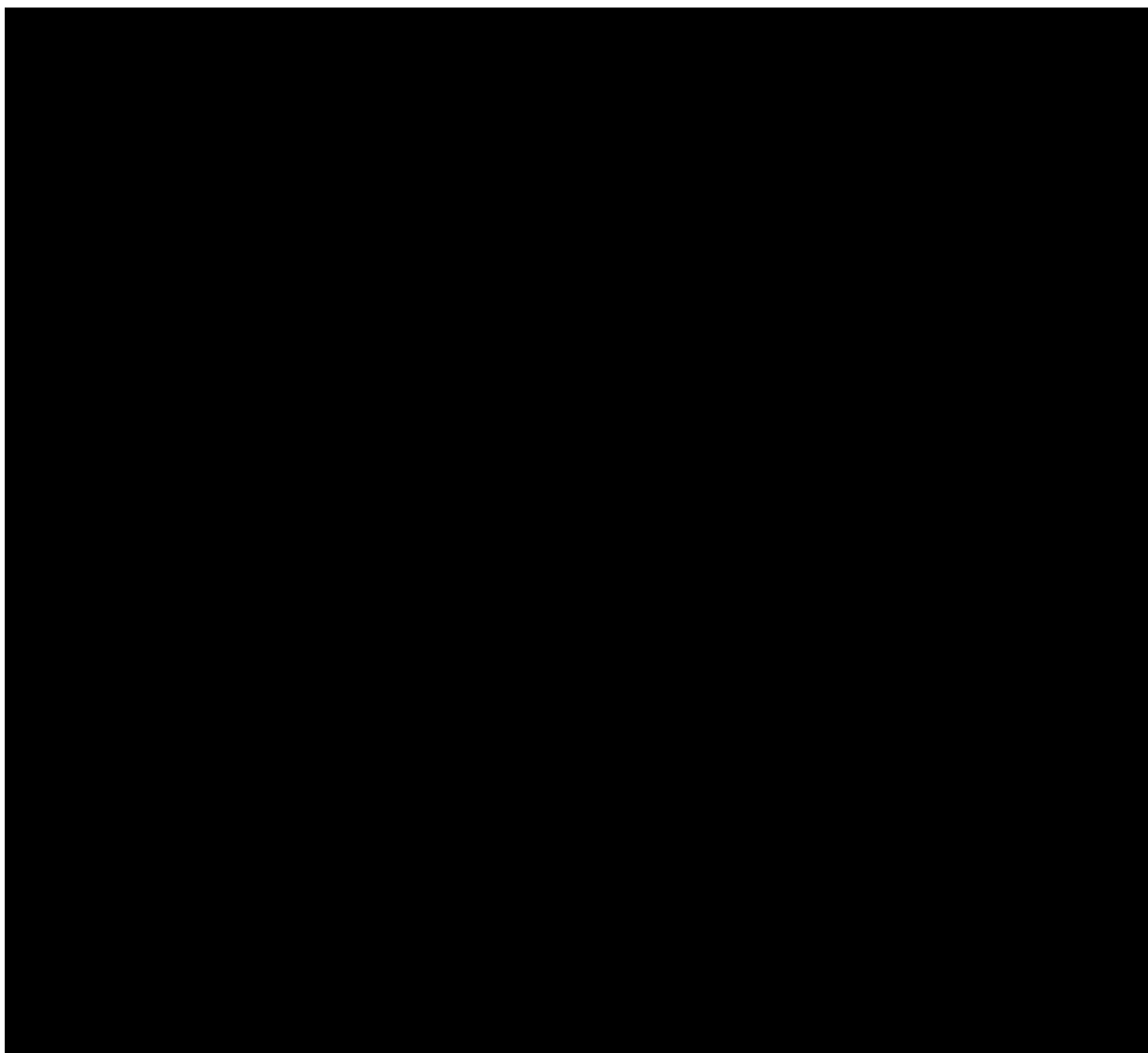


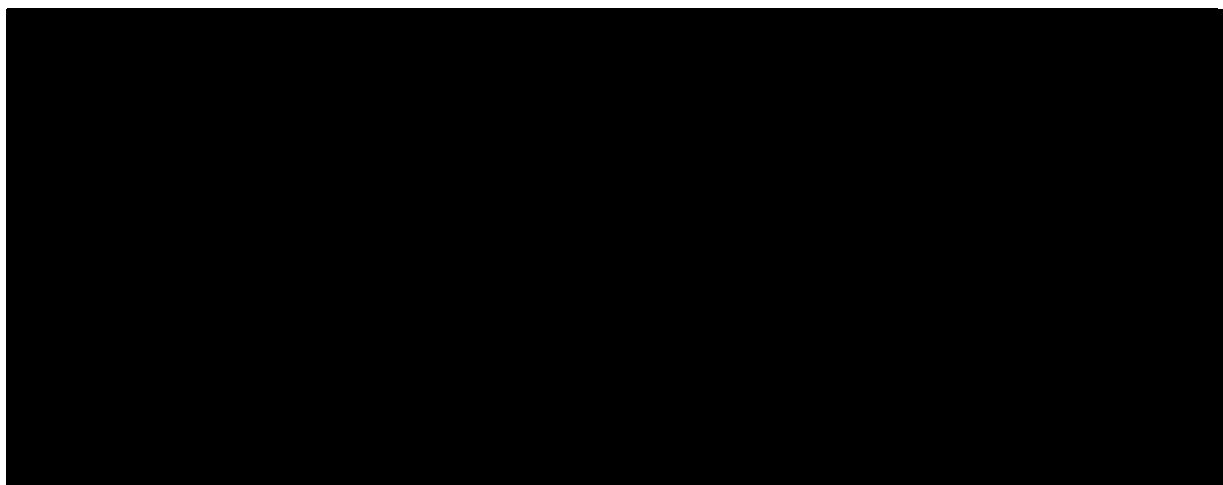
[Redacted text line]

[Redacted text line]

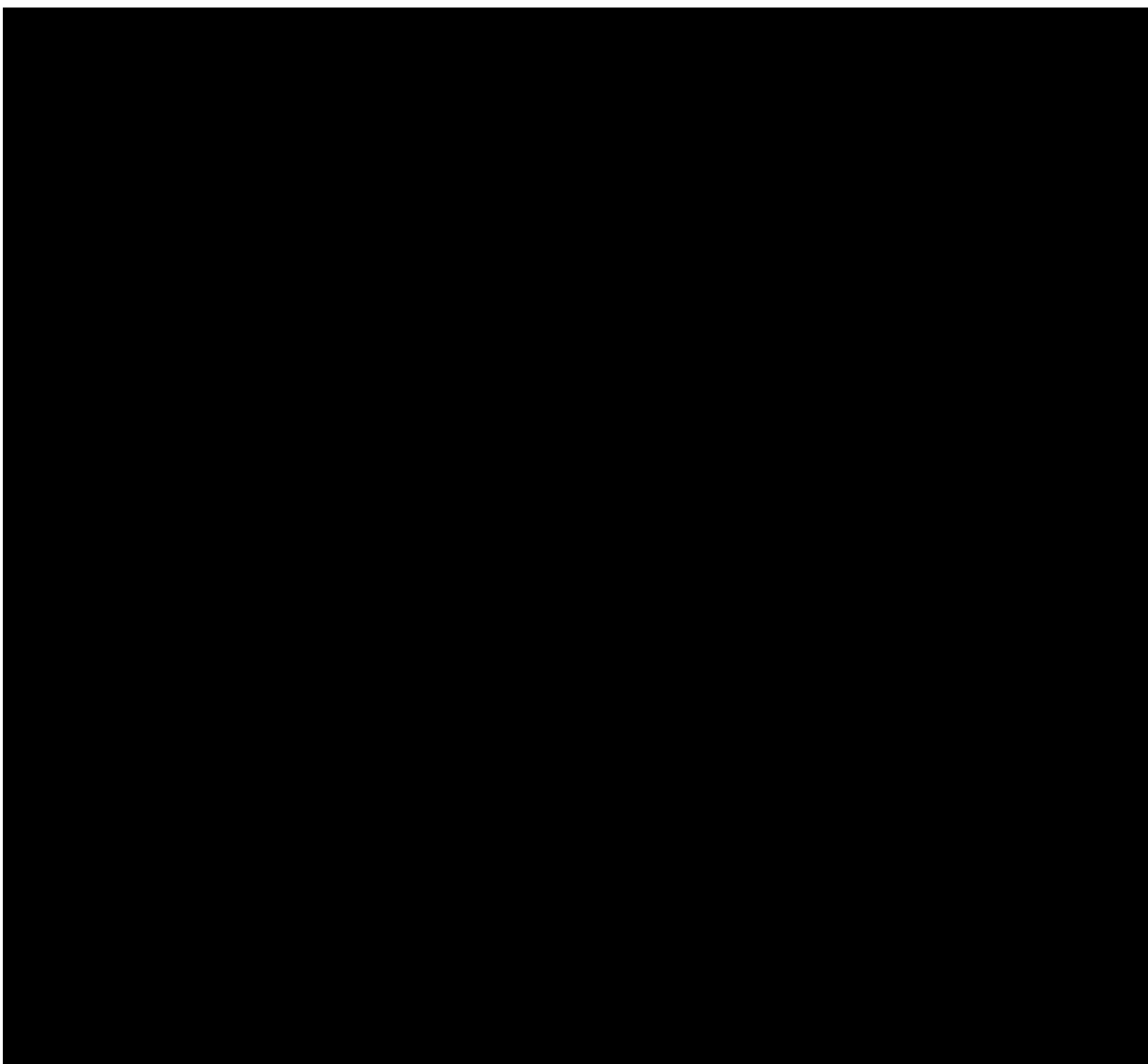
[Redacted text line]

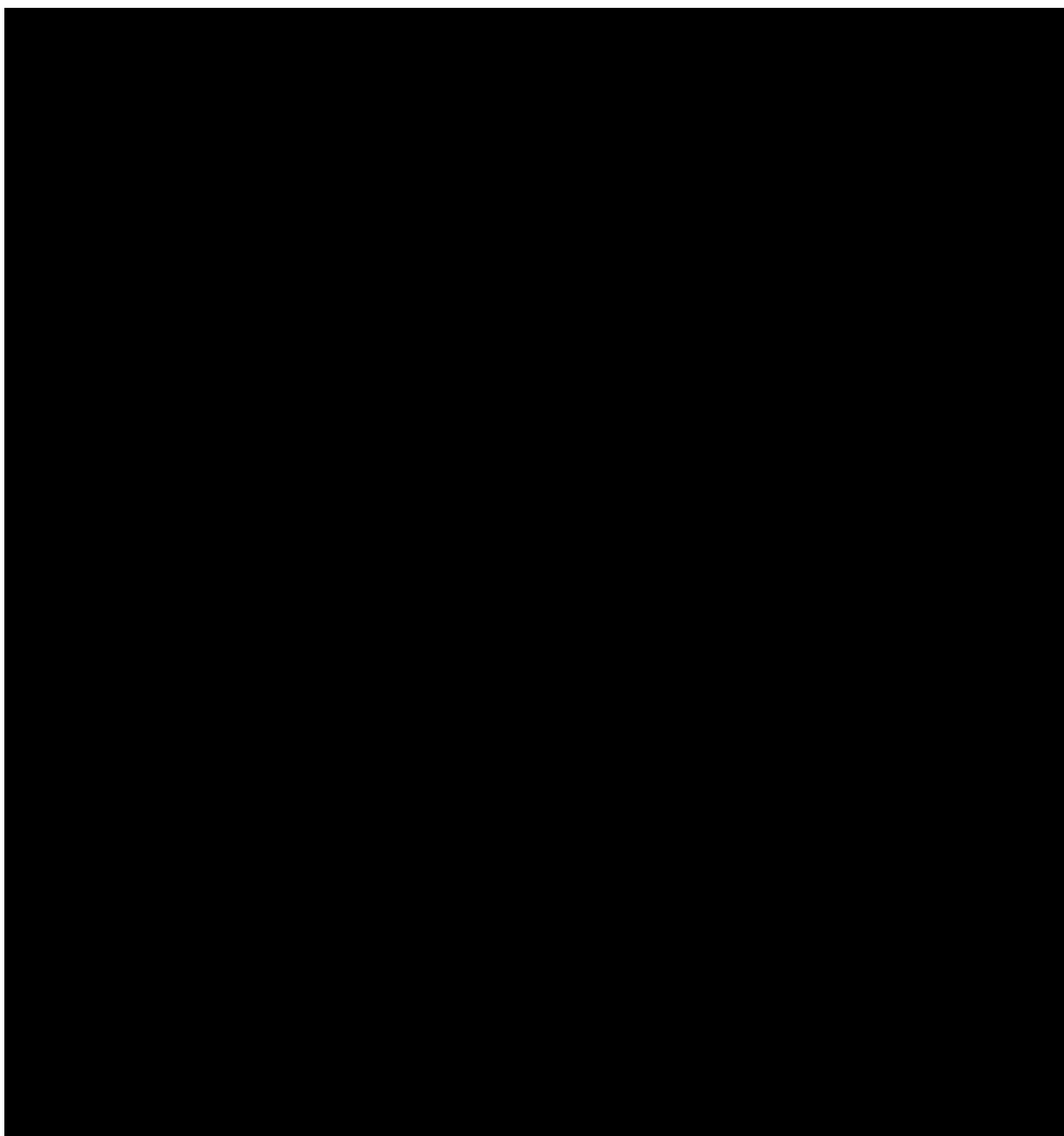
[Redacted text line]





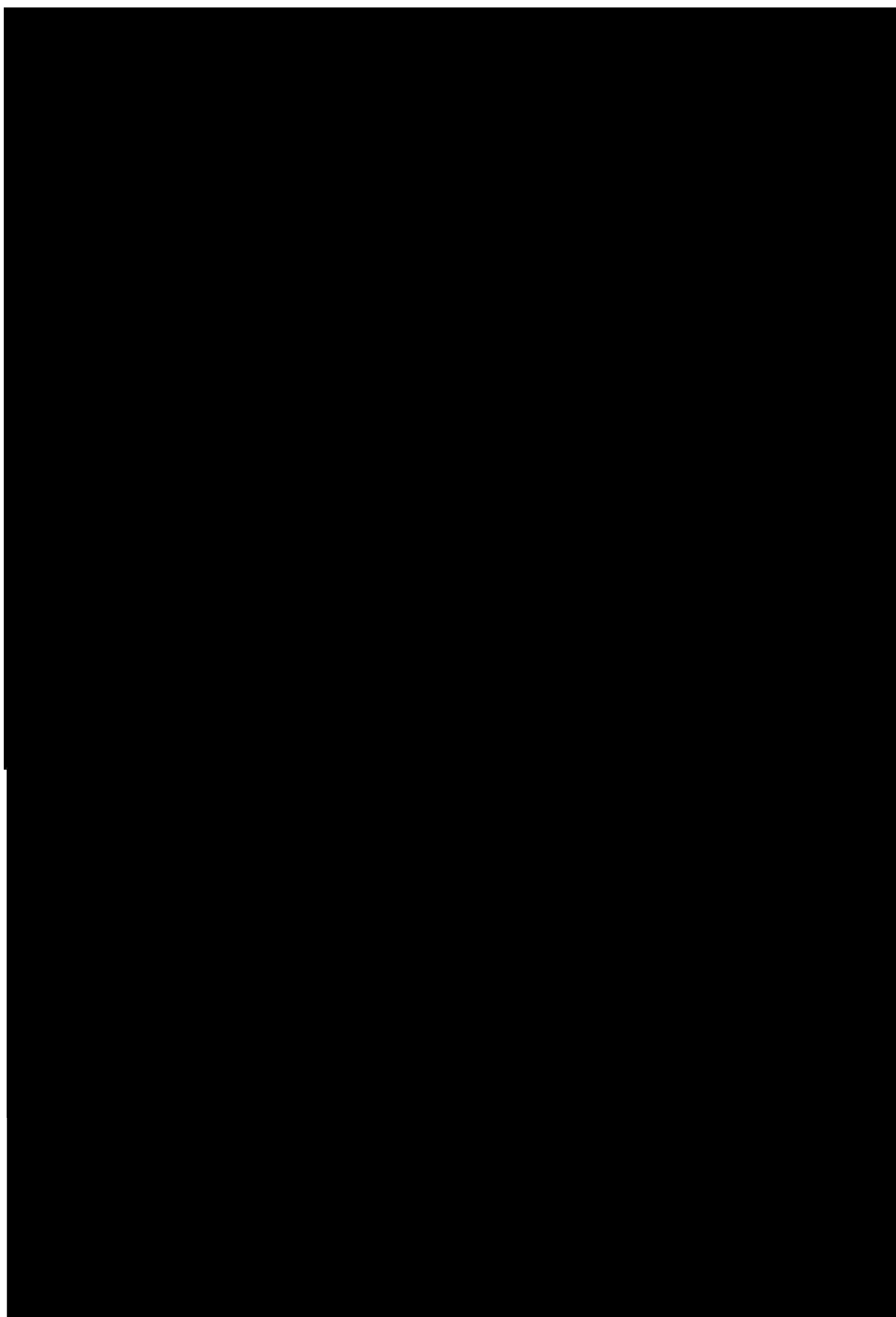
[Redacted text]

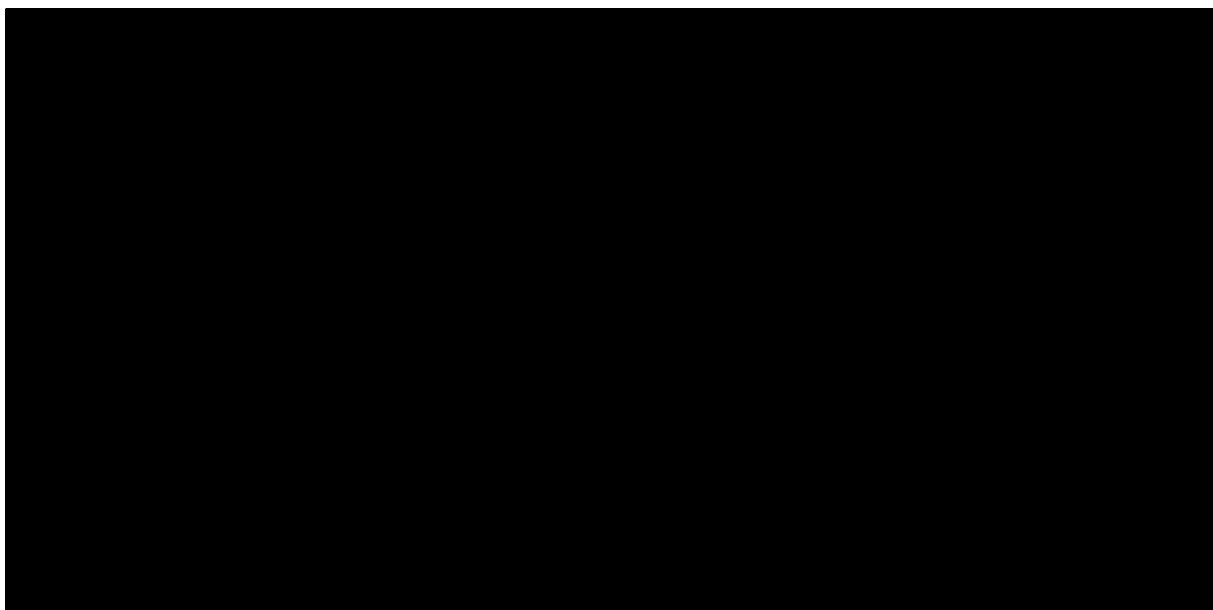




[Redacted text block]

[Redacted text block]





18.13. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 85.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania) Źródło finansowanie przeglądu	Cel przeglądu	Wnioski
Adams 2021	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline (przez PubMed), abstrakty konferencyjne (Kongresy Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej ESMO – coroczne spotkania do 2019 r., Wirtualny Kongres ESMO 2020, Kongres ESMO nt. piersi 2019, 2020, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – coroczne spotkania do 2019r., Sympozjum Raka Piersi w San Antonio 2020r. - SABCS) oraz domena ClinicalTrials.gov Data przeszukania baz: 21 marca 2021 r. Źródło finansowania przeglądu: brak danych	Celem tego przeglądu jest przedstawienie aktualnych danych oraz trwających badań dla trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) i sacituzumabu (SG) w leczeniu raka piersi.	<p>W przeglądzie uwzględniono łącznie 150 rekordów w tym 86 dla T-DXd (40 artykułów pełnotekstowych, 23 rekordy ClinicalTrials.gov, 23 abstrakty/postery konferencyjne), w tym badanie <i>DESTINY-Breast01</i>.</p> <p>ORR w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i> (dla mediany czasu obserwacji równego 20,5 miesiąca) wyniósł 61,4% (mediana czasu trwania odpowiedzi: 20,8 miesiąca), natomiast mediana PFS wyniosła 19,4 miesiąca. Oszacowanie OS w 12. i 18. miesiącu badania wynosiło odpowiednio 85% i 74%. We wcześniej przedstawionej analizie podgrup mediana PFS u 24 chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu w momencie rozpoznania wyniosła 18,1 miesiąca (95% CI: 6,7-18,1). Zaobserwowano odpowiedź wewnątrzczaszkową, a sześć z ośmiu nawrotów w tej podgrupie wystąpiło poza ośrodkowym układem nerwowym. Te zaktualizowane wyniki potwierdzają wysoką skuteczność T-DXd w terapii HER2 dodatniego, przerzutowego raka piersi.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 61,4% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, łysienie, zmęczenie, wymioty, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia i śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc.</p> <p>Znaczne ryzyko ILD u chorych leczonych T-DXd podkreśla znaczenie podnoszenia świadomości potencjalnych objawów tej choroby wśród chorych i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Objawy, sugerujące potencjalną chorobę to kaszel, duszność, gorączka lub inne nowe lub nasilające się objawy oddechowe T-DXd należy przerwać już na etapie bezobjawowych, podejrzanych zmian w obrazowaniu i trwale odstawić w przypadku jakichkolwiek objawów ILD lub zapalenia płuc.</p> <p>Aktualne dane nie sugerują zwiększonego ryzyka wystąpienia ILD przy wyższych dawkach. Chorzy z Azji (Japonia) byli bardziej narażeni na rozwój ILD po leczeniu T-DXd.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania) Źródło finansowanie przeglądu	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Obecnie trwają badania III fazy dla T-DXd w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego raka piersi w I, II lub III i kolejnych liniach leczenia.</p>
<p><i>Indini 2021</i></p>	<p>Cook: 3/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Wyszukiwarka PubMed oraz prezentacje ustne, abstrakty, postery zaprezentowane na spotkaniach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, oraz domena ClinicalTrials.gov (w celu zidentyfikowania trwających badań klinicznych, dotyczących zastosowania T-DXd w leczeniu guzów litych). Data przeszukania baz: 16 marca 2021 r. Źródło finansowania przeglądu: częściowe finansowanie z bieżącego projektu badawczego RC-2021-185/01</p>	<p>Celem przeglądu była charakterystyka właściwości farmakologicznych i profilu toksykologicznego T-DXd oraz przedstawienie aktualizacji najnowszych wyników badań klinicznych T-DXd w leczeniu guzów litych.</p>	<p>Do analizy włączono m.in. badanie <i>DESTINY-Breast01</i>. Po medianie obserwacji wynoszącej 11 miesięcy (odcięcie danych: sierpień 2019 r.) ORR wyniósł 60,9%, a DCR 97,3%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,6 miesiąca, mediana DOR 14,8 miesiąca, a mediana czasu trwania PFS wyniosła 16,4 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta, ale szacowane OS wyniosło 93,9% po 6 miesiącach i 86,2% po 12 miesiącach. Pierwszy raport podkreśla związek następujących zmiennych z poprawą odpowiedzi i wyników przeżycia podczas leczenia T-DXd: pozytywny status receptora hormonalnego, mniej wcześniejszych schematów leczenia, pertuzumab podawany w pierwszej lub drugiej linii oraz prawidłowa czynność nerek i wątroby. Mimo to T-DXd wykazał dużą skuteczność we wszystkich analizowanych podgrupach klinicznych. Druga analiza obejmowała dane dotyczące T-DXd dla chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania i po progresji choroby: T-DXd wykazał porównywalną skuteczność wśród chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania. Ponadto progresję choroby mózgu odnotowano tylko u 8% chorych (bez zajętego mózgu w momencie rozpoczęcia leczenia).</p> <p>Obecnie trwa pięć randomizowanych badań III fazy, dotyczących T-DXd u chorych z rakiem piersi - dla HER2-dodatnich przypadków są to <i>DESTINY-Breast02</i> i <i>DESTINY-Breast03</i>; dla niskiego poziomu HER2 <i>DESTINY-Breast04</i>, <i>DESTINY-Breast06</i>, natomiast przy obecnych przerzutach oraz w przypadku pierwotnego raka piersi HER2-dodatniego, u którego nie uzyskano pełnej odpowiedzi po leczeniu neoadiuwantowym <i>DESTINY-Breast05</i>. Kilka innych badań fazy 1b i 2 ocenia rolę T-DXd w chorobie HER2-dodatniej oraz z niskim poziomem HER2 w dalszych liniach leczenia lub w obecności przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz u chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi.</p> <p>Bezpieczeństwo T-DXd zostało ocenione w zbiorczej analizie 234 chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę T-DXd 5,4 mg/kg w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i> oraz w badaniu I fazy <i>DS8201 -A-J101</i>. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, zmęczenie, wymioty, łysienie, zaparcia, zmniejszony apetyt, niedokrwistość, neutropenia, biegunka, leukopenia, kaszel i małopłytkowość. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 20% chorych i</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania) Źródło finansowanie przeglądu	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>obejmowały: ILD, zapalenie płuc, wymioty, nudności, zapalenie tkanki łącznej, hipokaliemię i niedrożność jelit. ILD (wszystkie stadia) wystąpiła u 9% pacjentów, a mediana czasu do pierwszego zachorowania wyniosła 4,2 miesiąca.</p> <p>T-DXd może stać się ważną alternatywą dla chemioterapii u chorych z rakiem piersi z niskim poziomem HER2-dodatnim, którzy wyczerpali dostępne terapie hormonalne. Niemniej jednak T-DXd jest badany u chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, który w przeszłości charakteryzował się dużą agresją i negatywnym rokowaniem. T-DXd stanowi również obiecujący wariant terapeutyczny dla guzów litych z ekspresją HER2. Dostępne dane sugerują, że T-DXd stanie się ważną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi.</p>
<p><i>Nguyen</i> 2021</p>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Medline/Pubmed Wyszukiwanie od stycznia 2015 do grudnia 2020 r. Źródło finansowania przeglądu: brak finansowania</p>	<p>Celem przeglądu była ocena farmakologii, skuteczności, i bezpieczeństwa T-DXd w leczeniu zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi.</p>	<p>Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>DESTINY-Breast01</i>.</p> <p>Trastuzumab derukstekan jest skuteczny u chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy są oporni lub nie tolerują terapii standardowej. W badaniach klinicznych wykazano wskaźnik odpowiedzi na poziomie 60,9% (95% CI = 53,4; 68,0). Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmują zaburzenia żołądka i jelit oraz hematologiczne (w tym zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, zaparcia, biegunka, łysienie, neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia). Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały ILD lub zapalenie płuc, gorączkę neutropeniczną, dysfunkcję lewej komory i toksyczność zarodkowo-płodową.</p> <p>Oczekuje się, że trastuzumab derukstekan będzie wskazany w innych populacjach chorych onkologicznych w niedalekiej przyszłości. Jednakże dane z randomizowanych badań klinicznych są nadal potrzebne.</p>
<p><i>Bartsch</i> 2020</p>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Baza Medline oraz abstrakty konferencyjne (Kongres Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Konferencja Raka Piersi – ESMO,</p>	<p>Celem przeglądu było zidentyfikowanie publikacji dotyczących stosowania T-DXd w nowotworach litych ze szczególnym uwzględnieniem HER2-dodatniego raka piersi.</p>	<p>Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>DESTINY-Breast01</i>.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, T-DXd wydaje się być wysoce skutecznym lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu II fazy <i>DESTINY-Breast01</i> odnotowano klinicznie istotny odsetek odpowiedzi wynoszący 60,9% (w populacji z sześcioma wcześniejszymi liniami leczenia (mediana), w tym trastuzumabem i T-DM1); mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca. Poza HER2-dodatnim rakiem piersi, dane z badania I fazy wykazały również aktywność w guzach o niskiej ekspresji HER2 oraz w HER2-dodatnim raku żołądka i przełyku. Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) była jednak stosunkowo częstym zdarzeniem niepożądanym w badaniach I i II</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania) Źródło finansowanie przeglądu	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Symposium Raka Piersi w San Antonio).</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało oryginalne artykuły naukowe i przeglądy w latach 2010-2020.</p> <p>Źródło finansowania przeglądu: brak finansowania</p>		<p>fazy I potencjalnie może to zdarzenie prowadzić do zgonu. Wymagane jest zatem ściśle monitorowanie w trwających badaniach fazy III.</p> <p>Na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa z badań I fazy i II fazy <i>DESTINY-Breast01</i>, T-DXd wydaje się być stosunkowo dobrze tolerowany, chociaż wciąż brakuje obszernej analizy jakości życia. Ponadto wymagane jest uważne monitorowanie terapii pod kątem oznak i objawów ILD. Jeśli wyniki trwających badań fazy III miałyby potwierdzić dotychczasowe wyniki, T-DXd będzie klinicznie istotnym dodatkiem do istniejących możliwości terapeutycznych i stanowi ważny punkt w leczeniu HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi</p>
<p><i>Hackshaw</i> 2020</p>	<p>Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Wyszukiwarka PubMed i BazaEmbase Wyszukiwanie obejmowało badania kliniczne, opublikowane w okresie od 1 stycznia 2009 r. do 15 lipca 2019 r. Źródło finansowania przeglądu: Daiichi Sankyo, Inc., Firma RTI Health Solutions otrzymała wsparcie finansowe w ramach umowy badawczej z firmą Daiichi Sankyo, Inc.</p>	<p>Celem przeglądu był opis częstości występowania śródmiąższowej choroby płuc (ILD) wśród chorych z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi oraz zaleceń dotyczących monitorowania i leczenia polekowego ILD wśród tych chorych.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono łącznie 18 artykułów, w tym 15 pochodzących z elektronicznych baz danych oraz 2 dodatkowe badania (jedno dotyczyło T-DXd), w tym 2 z nich analizowały T-DXd: <i>Tamura 2019</i>, <i>Modi 2019</i>.</p> <p>Dwa badania w tym przeglądzie dostarczyły szczegółowych wytycznych dotyczących postępowania w polekowej ILD. W badaniu klinicznym fazy 2 dla T-DXd <i>Modi 2019</i> zaleca się przerwanie dawkowania T-DXd i ewentualne podanie ogólnoustrojowych steroidów w przypadku zdarzeń stopnia 1. oraz trwałe odstawienie T-DXd z natychmiastowym rozpoczęciem stosowania ogólnoustrojowych steroidów w przypadku zdarzeń stopnia 2., 3. lub 4. Hospitalizacja jest wymagana w przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4.</p> <p>Do badania I fazy włączono 115 chorych (faza rozszerzania dawki) z Japonii (n = 62 [54%]) i USA (n = 53 [46%]), którzy otrzymywali T-DXd przez 8,3 miesiąca (mediana) i zgłaszali częstość występowania ILD 17,4% (n = 20; stadium 1–2, n = 17 [14,8%]; stadium 3, n = 1 [0,9%]; brak stadium 4; zgon, n = 2 [1,7%]), w tym przypadków zapalenia płuc (n = 8), szczególnie ILD (n = 6) i rozwijającego się zapalenia płuc (n = 6). W badaniu II fazy oceniano 184 chorych włączonych do badania, którzy otrzymywali T-DXd przez 10,0 miesięcy (mediana). U dwudziestu pięciu chorych (13,6%) wystąpiło związane z leczeniem ILD, z których większość miała stadium 1–2 (n = 20 [10,9%]), jeden chory stadium 3 (0,5%), brak przypadków stadium 4, oraz cztery zgony związane z ILD (2,2%).</p>

18.14. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy (AMSTAR 2)

Tabela 86.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Adams 2021	Bartsch 2020	Hackshaw 2020	Indini 2021	Nguyen 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	TAK	b/d	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	TAK	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja				
		Adams 2021	Bartsch 2020	Hackshaw 2020	Indini 2021	Nguyen 2021
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

18.15. Charakterystyka badań włączonych do analizy

18.15.1. DESTINY-Breast01

Badanie DESTINY-Breast01 [Modi 2020, EMA 2020, Saura 2021]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, II fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwuczęściowe.</p> <p>Badanie zostało podzielone na dwie części. Część 1 miała na celu określenie optymalnej dawki i została podzielona na część 1a (3 dawki testowe) i część 1b (2 najlepiej działające dawki z części 1a). Część 2 obejmowała chorych, którzy otrzymywali optymalną dawkę wybraną w części 1b. W części 1 chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 w równych częściach do uwzględnionych dawek i stratyfikowano według regionu (Azja i reszta świata). Część 2 była badaniem jednoramiennym, zatem randomizacja nie miała zastosowania.</p> <p>W ramach analizy przedstawiono tylko dane dla chorych którzy stosowali trastuzumab derukstekan w rekomendowanej dawce wynoszącej 5,4 mg/kg;</p> <p>Przydział chorych do grupy: udokumentowany HER2-dodatni nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi u dorosłych, który był wcześniej leczony trastuzumabem emtanzyną. W ramach 2. części badania wyodrębniono 2 kohorty. Pierwsza objęła chorych, u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po poprzednim podaniu trastuzumabu emtanzyny. Do drugiej przyporządkowano chorych, którzy przerwali leczenie trastuzumabem emtanzyną z innych powodów, niż progresja choroby (np. toksyczność);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 184 chorych przydzielonych do otrzymania dawki 5,4 mg/kg z badania utracono 105 (57,1%) chorych, z w tym 53 (28,8%) ze względu na postęp choroby, 28 (15,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 8 (4,3%) z powodu wycofania zgody na udział, 7 (3,8%) z powodu zgonu, 4 (2,2%) ze względu na decyzję lekarza oraz 5 (2,7%) z innych przyczyn.</p> <p>Według danych z posteru <i>Saura 2021</i> z badania utracono 156 (84,8%) chorych, z powodu progresji choroby (45,9%, n = 85), zdarzeń niepożądanych (19,0%, n = 35), wycofania zgody na udział w badaniu (6,0%, n = 11), decyzji lekarza (4,3%, n = 8), zgonu (3,8%, n = 7) lub innych (5,4%, n = 10);</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Daiichi Sankyo, AstraZeneca;</p> <p>Liczba ośrodków: 72 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Hiszpania, Korea, Japonia, Włochy, Francja, Belgia)</p> <p>Okres obserwacji: dane odcięte 1 sierpnia 2019 roku – mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10 miesięcy (zakres 0,7; 20,5 miesiąca) natomiast mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesięcy (zakres 0,7; 19,9 miesiąca). Dodatkowo uwzględniono w raporcie dane z datą odcięcia 8 czerwca 2020 r (mediana okresu obserwacji 20,5 mies.) oraz dane odcięte 26 marca 2021 roku (mediana okresu obserwacji wyniosła 26,5 miesiąca (zakres 0,7; 39,1).</p> <p>Analiza statystyczna: Zastosowano metodę Cloppera-Pearsona do obliczenia dwustronnych przedziałów ufności dla wskaźnika odpowiedzi. Zastosowano również metodę Kaplana-Meiera, aby oszacować rozkład punktów końcowych w zakresie czasu do wystąpienia odpowiedzi, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia; odpowiadające dwustronne przedziały ufności zostały obliczone metodami Brookmeyera i Crowleya. Pierwotną analizę przeprowadzono po tym, jak wszyscy chorzy, którzy otrzymali zalecaną dawkę trastuzumabu derukstekanu, mieli co najmniej 6 miesięcy obserwacji lub zaprzestali udziału w badaniu.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 20 r.ż. w Japonii i Korei, \geq 18 r.ż. w innych krajach; • mężczyźni i kobiety u których odnotowano patologicznie udokumentowany rak piersi: (nieoperacyjny lub przerzutowy; centralnie potwierdzona ekspresja HER2 według wytycznych <i>American Society of Clinical</i> 	

Badanie DESTINY-Breast01 [Modi 2020, EMA 2020, Saura 2021]

Oncology/College of American Pathologists¹⁶; oporny na leczenie trastuzumabem emtanzyną [przerwanie T-DM1 w ramach części 2b]; obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany (kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych v1.1);

- $\geq 50\%$ frakcja wyrzutowa lewej komory serca;
- stan sprawności według ECOG 0 lub 1;
- bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$;
- poziom hemoglobiny $\geq 9g/dl$;
- klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min;
- stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 3 x górna granica normy oraz AspAT/AlAT ≤ 5 x górna granica normy;
- INR i APTT $\leq 1,5$ x górna granica normy.

Kryteria wykluczenia:

- zawał mięśnia sercowego ≤ 6 miesięcy przed rejestracją, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna, ciężka arytmia;
- skorygowane wydłużenie odcinka QT $> 470ms$ (u kobiet) lub >450 ms (u mężczyzn);
- przebyta śródmiąższowa choroba płuc (niezakaźna), zapalenie płuc wymagające podania steroidów obecnie lub w wywiadzie, które nie może być wykluczone za pomocą obrazowania podczas badania przesiewowego;
- przerzuty do mózgu nieleczone, objawowe lub wymagające leczenia w celu kontroli objawów;
- choroba rogówki istotna klinicznie;
- wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciało-lek, zawierającym pochodną eksatekanu będącego inhibitorem topoisomazy I;
- czynniki pochodzenia toksycznego, pozostałe po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym;
- aktualne leczenie silnymi inhibitorami cytochromu P450 (okres pozbywania się z ustroju uprzednio stosowanego leku ≥ 3 okresy półtrwania inhibitora).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (trastuzumab derukstekan)	
Liczba chorych	184	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55,0 (28,0; 96,0)	
Liczba chorych ≥ 65 . roku życia, n (%)	44 (23,9)	
Liczba kobiet, n (%)	184 (100)	
Rasa*, n (%)	azjatycka	70 (38,0)
	biała	101 (54,9)
	inne	9 (4,9)
	brak danych	4 (2,2)
Region	Europa	68 (37,0)
	Azja	63 (34,2)
	Ameryka Północna	53 (28,8)
	0	102 (55,4)

¹⁶ Dodatni wynik HER2 zdefiniowano jako wynik 3+ w analizie immunohistochemicznej lub jako dodatni wynik hybrydyzacji in situ, co zostało potwierdzone na wcześniej pobranej próbce tkanki

Badanie DESTINY-Breast01 [Modi 2020, EMA 2020, Saura 2021]		
Wynik w skali ECOG**, n (%)	1	81 (44,0)
	2	1 (0,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		62,47 (14,040)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,31 (4,961)
Status receptora hormonalnego, n (%)	Pozytywny	97 (52,7)
	Negatywny	83 (45,1)
	Nieznany	4 (2,2)
Ekspresja HER2***, n (%)	IHC 3+	154 (83,7)
	IHC 1+ lub 2+, ISH-pozytywny	28 (15,2)
	Brak danych	2 (1,1)
Obecność przerzutów, n (%)	ogółem	172 (93,5)
	mózg	24 (13,0)
	kości	53 (28,8)
	płuca	105 (57,1)
	wątroba	56 (30,4)
	obszar trzewny ¹⁷	169 (91,8)
Suma średnic zmian docelowych, mediana (zakres) [cm]		5,5 (1,2-24,5)
Początkowa czynność nerek, n (%)	w normie	90 (48,9)
	łagodne upośledzenie	69 (37,5)
	umiarkowane upośledzenie	25 (13,6)
	brak danych	0 (0,0)
Początkowa czynność wątroby, n (%)	w normie	105 (57,1)
	łagodne upośledzenie	76 (41,3)
	umiarkowane upośledzenie	1 (0,5)
	brak danych	2 (1,1)
Czas od diagnozy do wdrożenia leczenia, średnia (SD) [miesiące]		88,70 (65,900)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia raka, mediana (zakres)		6 (2; 27)
Liczba linii wcześniejszej terapii systemowej z wyłączeniem terapii hormonalnej, n (%)	<3	17 (9,2)
	≥3	167 (90,8)
Pertuzumab w pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, n (%)		51 (27,7)
1		0 (0,0)

¹⁷ z wyjątkiem zmian w skórze, piersiach, węzłach chłonnych i kościach

Badanie DESTINY-Breast01 [Modi 2020, EMA 2020, Saura 2021]		
Liczba schematów wcześniejszej terapii systemowej w tym terapii hormonalnej, n (%)	2	15 (8,2)
	3	16 (8,7)
	4	22 (12,0)
	5	16 (8,7)
	>5	115 (62,5)
Wcześniejsze leczenie systemowe raka, n (%)	Trastuzumab	184 (100)
	T-DM1 ¹⁸	184 (100)
	Pertuzumab	121 (65,8)
	Inna terapia anty-HER2	100 (54,3)
	Terapia hormonalna	90 (48,9)
	Inne leczenie systemowe	183 (99,5)
Najlepsza odpowiedź na leczenie T-DM1, n (%)	Całkowita/częściowa odpowiedź/stabilny przebieg choroby	79 (42,9)
	Progresja choroby	66 (35,9)
	Brak możliwości oceny	39 (21,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana:</p> <p>W części 1 (na którą składały się 2 etapy – farmakokinetyczna oraz poszukiwanie dawki), chorzy losowo otrzymywali w stosunku 1:1:1 trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg (n=22), 6,4 mg (n=22) lub 7,4 mg (n=21) /kg m.c. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetycznej zidentyfikowano dwie dawki, które zakwalifikowano do etapu poszukiwania dawki - zostały one podane nowo włączonym chorym (5,4 mg/kg n= 28; 6,4mg/kg n=26), którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 (zalecana dawka została zidentyfikowana na podstawie przewidywanego modelu profilu korzyści do ryzyka na podstawie oceny stosunku narażenia do odpowiedzi, narażenia do bezpieczeństwa, analizy farmakokinetycznej, a także danych klinicznych z badania DESTINY-Breast01 oraz z badania I fazy DS8201-A-J101). Analiza pokazała, iż rekomendowaną dawką jest 5,4 mg/kg.</p> <p>W części 2 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zalecanej dawki trastuzumabu derukstekanu u chorych, stosujących rekomendowaną dawkę w części 1. Leczenie w dawce 5,4 mg/kg (wlew dożylny raz na 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu) kontynuowano do progresji choroby (2a; n=134) lub innych czynników np. wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych lub wycofania zgody (2b; n=4). Po przydzieleniu badani mieli pozostać na badaniu w swojej grupie leczenia i nie zmieniać grup dawek. Pierwsza dawka trastuzumabu derukstekanu miała być podawana w ciągu 90 minut (±10 minut). Jeśli po podaniu pierwszej dawki nie wystąpiła reakcja związana z infuzją (IRR), kolejne dawki miały być podawane w ciągu 30 minut (±5 minut).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (BICR i ocena badacza); • OS; • ORR (BICR i ocena badacza); • DOR (BICR); • DCR; • CBR; • ocena bezpieczeństwa 		

¹⁸ Łącznie 56 chorych (30,4%) otrzymywało trastuzumab derukstekan bezpośrednio po pierwotnej terapii trastuzumabem emtanzyną

Badanie DESTINY-Breast01 [Modi 2020, EMA 2020, Saura 2021]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- przeciwciała przeciwlukowe.

*dane raportowane przez chorych

**wynik na skali ECOG mieści się w zakresie od 0 (brak niepełnosprawności) do 5 (zgon)

***ekspresję receptora HER2 potwierdzono centralnie na podstawie analizy najnowszej tkanki archiwalnej, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Zgodnie z tymi wytycznymi, dodatni wynik HER2 zdefiniowano jako wynik analizy immunohistochemicznej (IHC) HER2 równy 1+ (IHC ujemny) lub 2+ (graniczny IHC) oraz dodatni wynik hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub wynik 3+ (IHC, pozytywny). Dane dla chorych z wynikiem IHC oznaczonym jako 1+ lub 2+ obejmują również przypadki, dla których wynik był niejednoznaczny lub nie mógł być oceniony. Brakowało danych dotyczących statusu HER2 dla chorego, który uzyskał wynik IHC 2+ z niejednoznacznym wynikiem w ISH oraz dla innego chorego, który miał sprzeczne wyniki IHC podczas ocen w 2017 i 2018 roku

18.15.2. DESTINY-Breast03

Badanie DESTINY-Breast03 [Cortés 2022; materiał konferencyjny Cortés 2021, Hurvitz 2021]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1, za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej i stratyfikowano na podstawie następujących czynników: status receptora hormonalnego, wcześniejsze leczenie pertuzumabem, choroba trzewna w wywiadzie;

Zaślepienie: badanie otwarte;

Opis metody zaślepienia: badanie otwarte;

Opis utraty chorych z badania: spośród 524 zrandomizowanych chorych z badania utracono łącznie 339 (64,7%) chorych, w tym:

- w grupie badanej utracono 125 (47,9%) z 261 zrandomizowanych chorych, 66 (25,3%) z powodu progresji choroby, 35 (13,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 (5,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,1%) z powodu zgonu, 4 (1,5%) z powodu progresji klinicznej, po 2 (0,8%) z powodu decyzji lekarza/innych przyczyn;
- w grupie kontrolnej utracono 214 (81,4%) z 263 zrandomizowanych chorych, 158 (60,1%) z powodu progresji choroby, 17 (6,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 (4,6%) z powodu progresji klinicznej, 11 (4,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (3,0%) z powodu decyzji lekarza, 5 (1,9%) z innych powodów, 3 (1,1%) z powodu zgonu.

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT: wyniki skuteczności przedstawiono dla chorych zrandomizowanych do badania;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo;

Liczba ośrodków: 169 ośrodków badawczych w 15 krajach;

Okres obserwacji: dla wstępnej analizy PFS data odcięcia danych to 21 maja 2021 r.; mediana okresu obserwacji wynosiła 16,2 mies. w grupie badanej oraz 15,3 mies. w grupie kontrolnej;

Analiza statystyczna: dla pierwszorzędnego punktu końcowego granica skuteczności dla hipotezy *superiority* wynosiła $p < 0,000204$ (na podstawie 245 zdarzeń) a dla OS $p < 0,000265$ (na podstawie 86 zdarzeń)

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- nieresekcyjny lub przerzutowy HER2-dodatni rak piersi (HER2 IHC3+ lub IHC2+/ISH+ potwierdzony centralnie);
- wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu i taksanów w leczeniu choroby zaawansowanej lub przerzutowej (progresja w czasie lub <6 mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab i taksany);
- u chorych mogły występować klinicznie stabilne, leczone przerzuty do mózgu.

Badanie DESTINY-Breast03 [Cortés 2022; materiał konferencyjny Cortés 2021, Hurvitz 2021]
Kryteria wykluczenia:

- przerzuty do mózgu, które były objawowe lub wymagały leczenia;
- wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciała – lek ukierunkowanym na HER2, w tym trastuzumabem emtanzyną, w leczeniu choroby przerzutowej;
- niezakaźna śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, z powodu której stosowane były glukokortykoidy lub podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc, której nie można było wykluczyć za pomocą badań obrazowych podczas badań przesiewowych.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (trastuzumab derukstekan)	Grupa kontrolna (T-DM1)
Liczba chorych	261	263
Wiek, mediana (zakres) [lata]	54,3 (27,9; 83,1)	54,2 (20,2; 83,0)
Kobiety, n (%)	260 (99,6)	262 (99,6)
Region, n (%)	Europa	54 (20,7)
	Azja	149 (57,1)
	Ameryka Północna	17 (6,5)
	Reszta świata	41 (15,7)
Rasa, n (%)	Kaukaska	71 (27,2)
	Czarna/Afroamerykanie	10 (3,8)
	Azjatycka	152 (58,2)
	Mieszana	2 (0,8)
	Inna	26 (10,0)
Hiszpanie lub pochodzenie etniczne Latynosi, n (%)	Tak	29 (11,1)
	Nie	203 (77,8)
	Nieznane	5 (1,9)
	Brak danych	24 (9,2)
\Status HER w ocenie centralnego laboratorium, n (%)	3+	234 (89,7)
	2+ (wzmocniony ISH)	25 (9,6)
	1+	1 (0,4)
	Nieemożliwe do oceny	1 (0,4)
	Brak oceny	0 (0,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	154 (59,0)
	1	106 (40,6)
	Brak danych	1 (0,4)
Receptor hormonalny, n (%)	pozytywny	131 (50,2)
	negatywny	130 (49,8)
Przerzuty do mózgu w wywiadzie, n (%)	Tak	62 (23,8)
	Nie	199 (76,2)

Badanie DESTINY-Breast03 [Cortés 2022; materiał konferencyjny Cortés 2021, Hurvitz 2021]			
Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania, n (%)	Tak	43 (16,5)	39 (14,8)
	Nie	218 (83,5)	224 (85,2)
Choroba trzewna, n (%)	Tak	184 (70,5)	185 (70,3)
	Nie	77 (29,5)	78 (29,7)
Wcześniejsze leczenie przerzutowego raka piersi, n (%)	Nie	21 (8,0)	29 (11,0)
	Tak	240 (92,0)	234 (89,0)
Wcześniejsze linie terapii choroby przerzutowej (w tym osoby z szybką progresją jako jedna linia leczenia) ¹⁹ , n (%)	0	2 (0,8)	3 (1,1)
	1	130 (49,8)	123 (46,8)
	2	56 (21,5)	65 (24,7)
	3	35 (13,4)	35 (13,3)
	4	15 (5,7)	19 (7,2)
	≥5	23 (8,8)	18 (6,8)
Wcześniejsze linie terapii choroby przerzutowej. mediana (zakres)		1 (0; 16)	2 (0; 14)
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa ²⁰ , n (%)	Trastuzumab	260 (99,6)	262 (99,6)
	Pertuzumab	162 (62,1)	158 (60,1)
	Taksan	260 (99,6)	262 (99,6)
	Inne przeciwciała anti-HER2	42 (16,1)	38 (14,4)
	Inne terapie anti-HER2 TKI	42 (16,1)	36 (13,7)
	Inne terapie przeciwciałami anti-HER2 lub ADC	2 (0,8)	3 (1,1)
	Terapia hormonalna	109 (41,8)	112 (42,6)
	Inna terapia systemowa	260 (99,6)	262 (99,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: T-DXd dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg Q3W			
Interwencja kontrolna: T-DM1 dożylnie, w dawce 3,6 mg/kg Q3W			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • PFS (BICR) – pierwszorzędowy punkt końcowy; • OS – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy; • ORR (BICR i ocena badacza); • DOR (BICR); • PFS (ocena badacza); • jakość życia; • ocena bezpieczeństwa 			

¹⁹ Definiowana jako progresja w czasie 6 miesięcy terapii neoadjuwantowej lub 12 miesięcy jeśli schemat leczenia zawierał pertuzumab. Linie leczenia nie zawierają terapii endokrynologicznej

²⁰ Wszyscy chorzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową. Jeden chory z wcześniejszym leczeniem T-DM1 został błędnie włączony do ramienia T-DXd

18.15.3. Blum 2001

Blum 2001
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II; Opis utraty chorych z badania: b/d; Skala NICE: 7/8; (, brak informacji o tym, że chorzy byli rekrutowani kolejno do badania); Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: F. Hoffmann-La Roche, Ltd.; Liczba ośrodków: 5 ośrodków (4 w Ameryce Północnej i 1 ośrodek we Francji); Okres obserwacji: b/d; Analiza statystyczna: W przypadku pierwotnej analizy skuteczności, wskaźnik najlepszej odpowiedzi uzyskanej od początku leczenia do zaprzestania leczenia podawano z 95% przedziałami ufności wg Pearsona Cloppera (95% CI).</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ambulatoryjni płci żeńskiej w wieku ≥ 18 lat; • stan ogólny według skali Karnofski'ego $\geq 70\%$; • przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące; • dwuwymiarowo mierzalny lub możliwy do oceny, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany i /lub przerzutowy rak piersi; • wcześniejsze zastosowanie radioterapii pod warunkiem, że zmiana (zmiany) wskaźnikowe znajdowały się poza polem napromieniania lub stanowiły nową lub nawracającą zmianę w obszarze wcześniej napromienianym; • otrzymanie wcześniej 2 lub 3 schematów chemioterapii, z których jeden zawierał taksan (paklitaksel lub docetaksel) jako leczenie choroby przerzutowej; • brak uzyskania pożądanego odpowiedzi na wcześniejsze leczenie taksanami lub oporność na leczenie taksanami;* • wcześniejsza chemioterapia cytotoksyczna lub terapia hormonalna zakończone odpowiednio minimum 3 tygodnie lub 10 dni przed rozpoczęciem leczenia kapecytabiną; • wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • kobiety w wieku rozrodczym z dodatnim wynikiem testu ciążowego lub bez testu ciążowego na początku badania lub niestosujące skutecznej metody antykoncepcji; • chorzy z szybko postępującym zajęciem narządów trzewnych lub przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie włączenia do badania; • chorzy w wywiadzie z drgawkami, zaburzeniami OUN lub niepełnosprawnością psychiczną; • wystąpienie ciężkiej i nieoczekiwanej reakcji na leczenie fluoropirymidyną (z/lub bez udokumentowanym niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej) lub z rozpoznaną nadwrażliwością na 5-FU; • stwierdzony w wywiadzie inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, poza rakiem podstawnokomórkowym skóry lub rakiem <i>in situ</i> szyjki macicy; • chorzy z klinicznie istotną chorobą serca zdefiniowaną jako objawowe komorowe zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca lub przebyty zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania; • chorzy z brakiem fizycznej integralności górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zdiagnozowane zespoły złego wchłaniania; • >3 wcześniej zastosowanych schematów chemioterapii (leczenie uzupełniające i choroba zaawansowana/przerzutowa); • otrzymanie < 2 cykli docetakselu lub paklitakselu ze względu na toksyczność produktu; • nieprawidłowe wartości hematologiczne (całkowita liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$, hemoglobina < 9 g/dl);

Blum 2001

- przetoczenie krwi lub czynników wzrostu w celu poprawy parametrów hematologicznych w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- nieprawidłowa czynność nerek (kreatynina w surowicy krwi $\geq 1,5$ x górna granica normy);
- nieprawidłowa czynność wątroby (całkowite stężenie bilirubiny $\geq 1,5$ x górna granica normy, stężenie transaminazy lub fosfatazy alkalicznej $\geq 2,5$ x górna granica normy lub > 5 x górna granica normy u chorych z przerzutami do wątroby lub kości);
- stężenie fosfatazy alkalicznej ≥ 10 x górna granica normy u chorych z przerzutami jednocześnie do wątroby i kości.

Dane demograficzne

Parametr		Kapecytabina
Liczba chorych		74
Wiek	Średnia (SD)	52,5 (11,4)
	Zakres	29;77
Stan sprawności według skali Karnofskiego	Średnia (SD)	88,3 (9,5)
	Zakres	70;100
Główna lokalizacja przerzutów, n (%)	Narządy trzewne	59 (79,7)
	Tkanki miękkie	12 (16,2)
	Kości	3 (4,1)
Liczba wcześniej zastosowanych schematów leczenia przeciwnowotworowego, n (%)	1	2 (2,7)
	2	23 (31,1)
	3	37 (50,0)
	≥ 4	12 (16,2)
Wcześniejsze leczenie taksanami, n (%)	palitaksel	47 (63,5)
	docetaksel	27 (36,5)
	palitaksel + docetaksel	8 (10,8)
Inne wcześniej stosowane metody leczenia, n (%)	antracykliny	71 (95,9)
	terapia hormonalna	52 (70,3)
	radioterapia	61 (82,4)
	zabiegi chirurgiczne	74 (100,0)
Choroba mierzalna, n (%)	Tak	69 (93,2)
	Nie	5 (6,8)**

INTERWENCJA

Interwencja badana: doustna kapecytabina stosowana według następującego schematu: 1255 mg/m² dwa razy dziennie przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy powtarzany co 3 tygodnie; leczenie podawano wraz z wodą w ilości około 200 ml w czasie 30 minut po posiłku (śniadanie i obiad).

Leczenie przerywano w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o 2,3 lub 4 stopniu nasilenia według skali NCIC CTC. Przy pierwszym wystąpieniu zdarzeń niepożądanych stopnia 2 leczenie przerywano, a następnie wznawiano pierwotną dawkę po ustąpieniu do stopnia 1. lub 0, stosując profilaktykę, gdy tylko było to możliwe. Kolejne przypadki wystąpienia tych samych zdarzeń niepożądanych o nasileniu stopnia 2. leczono poprzez przerwanie leczenia, a następnie zmniejszenie dawki o 25%. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 leczenie przerywano, a dawkę zmniejszano odpowiednio o 25% lub 50%. Przy trzecim pojawieniu się danej toksyczności stopnia 2 lub drugim pojawieniu się danej toksyczności stopnia 3 leczenie przerywano do czasu, gdy toksyczność ustąpiła do stopnia 1 lub 0, a następnie leczenie kontynuowano

Blum 2001

przy 50% pierwotnej dawki. Przy trzecim wystąpieniu danego zdarzenia niepożądanego stopnia 3 lub drugim wystąpieniu zdarzenia niepożądanego stopnia 4 leczenie przerwano, a chory został wycofany z badania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- PFS;
- OS;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe które nie były analizowane w ramach MAIC.

* brak uzyskania pożądaney odpowiedzi zdefiniowane jako nawrót choroby występujący 6–12 miesięcy po zakończeniu terapii adiuwantowej, obiektywna odpowiedź, po której nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki lub stabilność choroby podczas leczenia przez co najmniej 4 cykle lub wykazywanie oporności na leczenie taksanem, definiowanej jako nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego, obiektywna odpowiedź, a następnie progresja choroby w ciągu 6 tygodni od ostatniej dawki lub podczas leczenia bez poprawy

**choroba niedwuwymiarowo mierzalna, ale możliwa do oceny

18.15.4. Cameron 2008/2010

Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, III fazy

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Randomizacja z zastosowaniem permutowanych bloków, a chorych stratyfikowano w zależności od stadium choroby i obecności lub braku choroby trzewnej;

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: badanie otwarte, ale niezależny komitet monitorujący dane dokonał przeglądu danych dotyczących oceny bezpieczeństwa i skuteczności;

Opis utraty chorych z badania:

Cameron 2008:

Do 3 kwietnia 2006 r. spośród 399 kobiet włączonych do badania utracono łącznie 154 (38,6%) chorych, w tym 119 (29,8%) z powodu zgonu i 35 (8,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji;

Cameron 2010:

Do 1 października 2008 r., z badania utracono 340 (83,3%) z 408 chorych z powodu zgonu tym w grupie LAP+KAP 168 (81,2%) z 207 chorych, a w grupie KAP 172 (85,7%) z 201 chorych;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, opisu zaślepienia);

Wynik dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: GlaxoSmithKline;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji Geyer 2006 – dane odcięto 15 listopada 2005 roku; Cameron 2008 – 3 kwietnia 2006 r., Cameron 2010 – 1 października 2008 r.;

Analiza statystyczna: obliczono, że ogółem 266 zdarzeń typu czas do wystąpienia progresji choroby będzie wymagane w celu osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90%, z dwustronnym, 5% błędem typu I, w celu wykrycia 50% zwiększenia mediany czasu do wystąpienia progresji choroby (od oszacowanych 3 miesięcy w grupie stosującej kapecytabinę w monoterapii do 4,5 miesiąca w grupie LAP+KAP). Analiza ogólnego przeżycia (*overall survival*) powinna być wykonana po wystąpieniu 457 zgonów, pozwalając na osiągnięcie 80% mocy statystycznej w celu wykrycia 30% zwiększenia mediany przeżycia (od 8 miesięcy w grupie

Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]

stosującej monoterapię do 10,4 miesiący w grupie stosującej terapię skojarzoną). Planowano włączenie 528 kobiet. Testy log-rank stratyfikowano w zależności od stadium choroby oraz obecności i braku choroby trzewnej i stosowano w celu analizy czasu do wystąpienia zdarzenia, a testy Fishera używano w celu oceny odpowiedzi na leczenie. W celu obliczenia ryzyka zgonu który nie był związany z rakiem piersi, do podsumowania czasu do progresji wykorzystano krzywe skumulowanej częstości występowania. Krzywe Kaplana–Meiera stosowano w celu określenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i ogólnego czasu przeżycia chorych. Do oceny wyższości terapii skojarzonej w porównaniu z samą kapecytabiną zostały użyte jednostronne granice O'Brien–Fleming na poziomie istotności 2,5%.

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- kobiety;
- HER2-dodatni (3+ wg IHC lub 2+ wg FISH określone przez lokalną instytucję) miejscowo zaawansowany (T4 pierwotny guz i choroba w stadium IIIB lub IIIC) lub przerzutowy rak piersi, który uległ progresji po leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających m.in. antracykliny, taksany, trastuzumab;
- wcześniejsze terapie musiały obejmować, ale nie ograniczały się do co najmniej czterech cykli schematów, które obejmowały antracyklinę i taksan (dwa cykle, jeśli choroba postępowała podczas leczenia) podawane jednocześnie lub oddzielnie jako terapia adiuwantowa lub w przypadku choroby przerzutowej. Wymagane było wcześniejsze leczenie trastuzumabem, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby, przez co najmniej 6 tygodni;
- wcześniejsze leczenie fluorouracyłem było dozwolone;
- mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST, z kryteriami zmodyfikowanymi w celu uwzględnienia zmian o średnicy od 15 do 19 mm, ocenianych metodami innymi niż spiralna tomografia komputerowa;
- stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;
- LVEF w normalnym zakresie danej instytucji;
- przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni;
- odpowiednia czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego;
- kobiety z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) kwalifikowały się, jeśli były klinicznie stabilne przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie kapecytabiną;
- kobiety z istniejącą wcześniej chorobą serca lub stanami, które mogą wpływać na wchłanianie leku z przewodu pokarmowego.

Geyer 2006

Dane demograficzne		LAP+KAP	KAP
Liczba chorych		163	161
Wiek, mediana (zakres) [lata]		54 (26; 80)	51 (28; 83)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	96 (58,9)	89 (55,3)
	1	61 (37,4)	68 (42,2)
	Nieznany	6 (3,7)	4 (2,5)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	78 (47,9)	75 (46,6)
	ER- i PgR-	80 (49,1)	80 (49,7)
	Nieznany	5 (3,1)	6 (3,7)
Stadium choroby, n (%)	IIIB lub IIIC	7 (4,3)	7 (4,3)
	Przerzutowy	156 (95,7)	154 (95,7)

Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]				
Liczba miejsc chorobowych, n (%)	≥3	79 (48,5)	80 (49,7)	
	2	53 (32,5)	46 (28,6)	
	1	31 (19,0)	35 (21,7)	
Lokalizacja zmian chorobowych	Trzewne	27 (16,6)	28 (17,4)	
	Nietrzewne i trzewne	98 (60,1)	96 (59,6)	
	Nietrzewne	38 (23,3)	37 (23,0)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Antracykliny	158 (96,9)	156 (96,9)	
	Taksany	159 (97,5)	156 (96,9)	
	Fluorouracyl	83 (50,9)	92 (57,1)	
	Winorelbina	71 (43,6)	70 (43,5)	
	Trastuzumab	Ogółem	157 (96,3)	156 (96,9)
		Leczenie przerzutów*	7 (4,5)	9 (5,8)
		Terapia adjuwantowa*	0 (0,0)	1 (0,6)
Terapia neoadjuwantowa*		150 (95,5)	146 (93,6)	
Czas trwania terapii trastuzumabem, mediana (zakres) [tyg.]		42 (3; 296)	44 (5; 329)	
Czas trwania terapii trastuzumabem, n (%)	<6 tyg.	2 (1,2)	2 (1,2)	
	6-12 tyg.	19 (11,7)	11 (6,8)	
	>12 tyg.	136 (83,4)	143 (88,8)	
Czas od przerwania trastuzumabu do randomizacji, n (%)	<4 tyg.	49 (30,1)	40 (24,8)	
	4-8 tyg.	49 (30,1)	54 (33,5)	
	>8 tyg.	59 (36,2)	60 (37,3)	
	Brak danych	0 (0,0)	2 (1,2)	
Cameron 2008				
Dane demograficzne		LAP+KAP	KAP	
Liczba chorych		198	201	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		54 (26; 80)	51 (28; 83)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	122 (61,6)	118 (58,7)	
	1	76 (38,4)	83 (41,3)	
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	96 (48,5)	93 (46,3)	

Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]				
	ER- i/lub PgR-	95 (48,0)	101 (50,2)	
	Nieznany	7 (3,5)	7 (3,5)	
Stadium choroby, n (%)	IIIB lub IIIC	7 (3,5)	8 (4,0)	
	Przerzutowy	191 (96,5)	193 (96,0)	
Liczba miejsc chorobowych, n (%)	≥3	98 (49,5)	96 (47,8)	
	2	61 (30,8)	61 (30,3)	
	1	39 (19,7)	44 (21,9)	
Lokalizacja zmian chorobowych, n (%)	Trzewne	153 (77,3)	158 (78,6)	
	Nietrzewne	45 (22,7)	43 (21,4)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Antracykliny	194 (98,0)	199 (99,0)	
	Taksany	198 (100,0)	199 (99,0)	
	Trastuzumab	Ogółem	196 (99,0)	197 (98,0)
		Leczenie przerzutów*	187 (95,4)	189 (95,9)
		Terapia adjuwantowa*	9 (4,6)	7 (3,6)
Terapia neoadjuwantowa*		0 (0,0)	1 (0,5)	
Czas trwania terapii trastuzumabem, mediana (zakres) [tyg.]		44 (3; 296)	45 (0; 329)	
Czas od przerwania trastuzumabu do randomizacji, n (%)	<4 tyg.	55 (28,1)/N=196	52 (26,4)/N=197	
	4-8 tyg.	62 (31,6)/N=196	65 (33,0)/N=197	
	>8 tyg.	79 (40,3)/N=196	77 (39,1)/N=197	
	Brak danych	0 (0,0)/N=196	3 (1,5)/N=197	
Cameron 2010				
Dane demograficzne		LAP+KAP	KAP	
Liczba chorych		207	201	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		54 (26; 80)	51 (28; 83)	
Lokalizacja zmian chorobowych, n (%)	Trzewne	153 (73,9)	158 (78,6)	
	Nietrzewne	54 (26,1)	43 (21,4)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	127 (61,4)	117 (58,2)	
	≥1	79 (38,2)	77 (38,3)	
	Nieznany	1 (0,5)	7 (3,5)	

Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]			
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		3,8 (0; 21)	4,1 (0; 19)
Czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów, mediana (zakres) [lata]		1,7 (0; 9)	1,6 (0; 8)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)	<3	104 (50,2)	105 (52,2)
	≥3	103 (49,8)	96 (47,8)
Przerzuty do wątroby w momencie włączenia do badania, n (%)	Tak	111 (53,6)	102 (50,7)
	Nie	96 (46,4)	99 (49,3)
Stadium choroby, n (%)	IIIB/IIIC	8 (3,9)	8 (4,0)
	IV	199 (96,1)	193 (96,0)
Status receptora, n (%)	ER- i PR-	101 (48,8)	101 (50,2)
	ER+ i/lub PR+	99 (47,8)	93 (46,3)
	Nieznany	7 (3,4)	7 (3,5)
Wcześniejsze schematy chemioterapii, n (%)	<3	31 (15,0)	37 (18,4)
	≥3	176 (85,0)	164 (81,6)
Czas od przerwania trastuzumabu do randomizacji, n (%)	≤8 tyg.	122 (58,9)	117 (58,2)
	>8 tyg.	83 (40,1)	77 (38,3)
	Brak danych	2 (1,0)	7 (3,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: lapatynib w dawce (1 250 mg dobowo, 1 godz. przed lub po śniadaniu) plus kapecytabina (2 000 mg/m² w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu).</p> <p>Interwencja kontrolna: kapecytabina w monoterapii (2 500 mg/m² w 2 podzielonych dawkach w dniu 1 – 14 w ramach 21.-dniowych cykli).</p> <p>Postępowano zgodnie ze standardowymi zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania kapecytabiny w przypadku działań niepożądanych. Lapatynib wstrzymywano na okres do 14 dni z powodu toksyczności hematologicznej 2. stopnia lub jakiegokolwiek toksyczności 3. lub 4. stopnia. Lapatynib odstawiono na stałe, jeśli wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. lub dysfunkcja serca. Odstawiono również na stałe, jeśli poprawa (zmiana do stopnia 0. lub 1.) nie nastąpiła w ciągu 14 dni. Po ustąpieniu toksyczności hematologicznej 2. stopnia lub 3. stopnia, lapatynib można było wznowić w dawce 1 250 mg na dobę, chociaż badacze ośrodka mogli zmniejszyć dawkę do 1 000 mg na dobę po wystąpieniu zdarzenia 3. stopnia, jeśli uznano, że leży to w interesie kobiety. Wznowienie podawania lapatynibu po wystąpieniu zdarzenia stopnia 4. było opcjonalne, ale wymagało zmniejszenia dawki do 1 000 mg na dobę.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS; • OS; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe które nie były analizowane w ramach MAIC. 			

*w przeliczeniu na N ogółem

18.15.5. Fumoleau 2004

Fumoleau 2004		
METODYKA		
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, fazy II; Przydział chorych do badania: kobiety w wieku 18–75 lat z histologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi i co najmniej jedną mierzalną zmianą przerzutową; Opis utraty chorych z badania: do badania zrekrutowano łącznie 126 chorych i wszyscy otrzymali co najmniej jeden cykl kapecytabiny. Tylko jeden chory nie miał możliwości zmierzenia lub oceny choroby w początkowej ocenie; Skala NICE: 6/8; (brak informacji o tym, że chorzy byli rekrutowani kolejno do badania, brak wyników przedstawionych w podziale na grupy); Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 17 ośrodków we Francji; Okres obserwacji: minimalny okres obserwacji dla wszystkich chorych wynosił 15 miesięcy; Analiza statystyczna: TTP i przeżycie całkowite oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Chorzy utraceni z badania lub utraceni z okresu obserwacji zostali ocenzeni w dniu rezygnacji lub podczas ostatniej kontroli. Kliniczny punkt odjęcia w celu dokonania analizy badania miał miejsce 22 kwietnia 2002 r. . Uznano, że chorzy, którzy nie wypełnili kwestionariusza oceny jakości życia, są bardziej narażeni na postęp choroby i gorszą jakość życia, dlatego nie podjęto próby uzupełnienia brakujących danych na podstawie wcześniejszych obserwacji</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku 18–75 lat; histologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi oraz co najmniej jedna mierzalna zmiana przerzutowa; wcześniejsze zastosowanie 2 lub 3 chemioterapii, w tym antracykliny i taksanu; prawidłowe parametry hematologiczne, wątrobowe, nerkowe i kardiologiczne; stan sprawności według skali ECOG mieszczący się w zakresie 0-2; przewidywana długość życia, to co najmniej 3 miesiące; minimum 3 – tygodniowy odstęp między ostatnią chemioterapią, a włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	Kapecytabina	
Liczba chorych	126	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	54 (30; 80)	
Stan sprawności według skali ECOG, n (%) ^a	0	55 (44,0)
	1	61 (48,8)
	2	9 (7,2)
Liczba wcześniej stosowanych schematów chemioterapii, n (%)	1	4 (3,2)
	2	65 (51,6)
	3	43 (34,1)
	≥ 4	14 (11,1)
Wcześniejsze stosowane leki chemioterapeutyczne, n (%)	Antracyklina	121 (96,0)
	Taksany	125 (99,2)

<i>Fumoleau 2004</i>		
	Wyłącznie paklitaksel	19 (15,1)
	Wyłącznie docetaksel	99 (78,6)
	Palitaksel + docetaksel	7 (5,6)
	5-FU	114 (90,5)
Miejsce lokalizacji przerzutów, n (%) ^b	Kości	71 (56,3)
	Wątroba	69 (54,8)
	Płuca	33 (26,2)
	Węzły limfatyczne	29 (23,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: w czasie 21. - dniowych cykli, chorzy otrzymywali doustną kapecytabinę według schematu: 1 250 mg/m² razy dziennie przez 14 dni, a następnie 7 dni przerwy. U chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 2. lub wyższego, zastosowano standardowy schemat modyfikacji dawki kapecytabiny. Leczenie kontynuowano przez maksymalnie 15 cykli lub do progresji nowotworu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS; • OS; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe które nie były analizowane w ramach MAIC. 		

^aBrak danych dla jednego chorego

^b67% chorych miało przerzuty zlokalizowane w wielu miejscach

18.15.6. Sim 2019

<i>Sim 2019</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, fazy II, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano do grup za pomocą komputerowo generowanej alokacji. Randomizację stratyfikowano zgodnie z poprzednią odpowiedzią na LAP (CR+PR vs SD) oraz obecności przerzutów do narządów trzewnych;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 2 (1,3%) z 149 zrandomizowanych chorych w tym 2 (2,7%) z 74 chorych z grupy stosującej winorelbinę z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p>Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Ocena bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: GSK (1240970-1) National Cancer Center Korea (1210530);</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (Korea);</p> <p>Okres obserwacji: 18 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: łącznie 142 przypadków było wymaganych do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 80% w celu oceny zmiany wartości PFS w ciągu 18 tygodni, przy użyciu jednostronnego testu na poziomie alfa 0,1. PFS i OS szacowano w oparciu o metodę Kaplana–Meiera i porównano za pomocą testu log-rank, a różnice między grupami dla wskaźnika PFS porównano za pomocą estymatora wariancji</p>

Sim 2019

Greenwooda. ORR oceniono wśród chorych z mierzalną chorobą. Analiza proporcjonalnych hazardów Coxa została wykorzystana do oceny eksperymentalnego efektu leczenia w porównaniu z grupą kontrolną ze zmiennymi, które mają wpływać na odpowiedź na leczenie

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 20 r.ż.;
- przerzutowy, HER2-dodatni rak piersi [dodatni status HER2 definiowano jako wynik 3+ według IHC lub 2+ z pozytywnym wynikiem FISH];
- stan sprawności w skali ECOG 0-1 lub 2;
- chemioterapia oparta na antracyklinie w wywiadzie;
- progresja choroby w czasie terapii LAP z najlepszą odpowiedzią dla CR/PR lub SD przez co najmniej 12 tygodni;
- otrzymanie uprzednio co najmniej 2 terapii palitywnych zawierających leki anty-HER2 (T-DM1, trastuzumab, pertuzumab lub lapatynib);
- ustąpienie zdarzeń niepożądanych stopnia 1. lub niższego według NCICTCAE (wersja 4.0) z odpowiednim funkcjonowaniem narządów;
- negatywny wynik testu ciążowego.

Kryteria wykluczenia:

- objawowe przerzuty do mózgu;
- ciężkie stany zdrowotne, takie jak niewydolność serca, niekontrolowana cukrzyca lub niekontrolowane zakażenia.

Dane demograficzne

Parametr		LAP+WIN	WIN
Liczba chorych		75	74
Wiek, mediana [lata]		54 (28; 80)	52 (30; 74)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	19 (25,3)	19 (25,7)
	1	55 (73,3)	53 (71,6)
	2	1 (1,3)	2 (2,7)
Status menopauzalny, n (%)	Po menopauzie	57 (76,0)	60 (81,1)
	Przed menopauzą	17 (22,7)	13 (17,6)
	Nie dotyczy (histerektomia)	1 (1,3)	1 (1,4)
De novo stadium IV vs nawrót, n (%)	De novo stadium IV	27 (36,0)	24 (32,4)
	Nawrót	48 (64,0)	50 (67,6)
Histologia, n (%)	IDC	74 (98,7)	73 (98,6)
	ILC	1 (1,3)	0 (0,0)
	Inne	0 (0,0)	1 (1,4)
ER/PgR, n (%)	Pozytywny	39 (52,0)	34 (45,9)
	Negatywny	36 (48,0)	40 (54,1)
Przerzuty trzewne, n (%)	Tak	38 (50,7)	37 (50,0)
	Nie	37 (49,3)	37 (50,0)

Sim 2019			
Liczba wcześniejszych chemioterapii, n (%)	1	9 (12,0)	9 (12,2)
	2	25 (33,3)	34 (45,9)
	≥3	41 (54,7)	31 (41,9)
Wcześniejsze linie terapii anty-HER2, n (%)	2	65 (86,7)	56 (75,7)
	≥3	10 (13,3)	18 (24,3)
Wcześniejsza odpowiedź na LAP n (%)	CR+PR	38 (50,7)	36 (48,6)
	SD≥12 tyg.	37 (49,3)	38 (51,4)
Ostatnie zastosowanie LAP, n (%)	W czasie 6 mies.	52 (69,3)	51 (68,9)
	Przed 6 mies.	23 (30,7)	23 (31,1)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Lapatynib doustnie w dawce 1000 mg/dobę i winorelbina w postaci dożylnych infuzji w dawce 20 mg/m ² w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie.			
Interwencja kontrolna: Winorelbina w dawce 30 mg/m ² w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • PFS; • OS. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe, które nie były analizowane w ramach MAIC. 			

18.15.7. EMILIA

EMILIA [Verma 2016, suplement EMILIA, protokół EMILIA]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, międzynarodowe W badaniu chorych z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanem randomizowano do grupy stosującej trastuzumab emtanzynę (T-DM1) lub grupy stosującej lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną;</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Zastosowano hierarchiczny schemat randomizacji, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem regionu świata (Stany Zjednoczone, Europa Zachodnia lub inny), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii stosowanych w przypadku nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby (0 lub 1 vs. >1) oraz lokalizacji zmian chorobowych (trzewne vs. nietrzewne);</p> <p>Zaślepienie: badanie otwarte;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 618 (62,4%) z 991 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 496 chorych z grupy LAP+KAP utracono łącznie 360 (72,6%) chorych, w tym: 180 (36,3%) z powodu wycofania zgody, 129 (26,0%) z powodu zgonu, 46 (9,3%) z powodu decyzji chorego, po 2 (0,4%) chorych z innych powodów oraz z powodu decyzji lekarza oraz 1 (0,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji; • spośród 495 chorych z grupy T-DM1 utracono łącznie 258 (52,1%) chorych, w tym: 129 (26,1%) z powodu wycofania zgody, 94 (19,0%) z powodu zgonu, 25 (5,1%) z powodu decyzji chorego, po 4 (0,8%) chorych z innych powodów oraz z powodu decyzji lekarza oraz 2 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;

EMILIA [Verma 2016, suplement EMILIA, protokół EMILIA]

Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);

Wyniki dla populacji ITT: tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. W populacji ITT oceniano następujące punkty końcowe: OS i PFS. Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przydzielonego leku bądź schematu leczenia;

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann–La Roche/Genentech;

Liczba ośrodków: 213 ośrodków w 26 krajach (Bośnia i Hercegowina, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Chiny (Hong Kong), Indie, Włochy, Korea, Nowa Zelandia, Filipiny, Polska, Portugalia, Rosja, Singapur, Słowenia, Szwecja, Szwajcaria, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: luty 2009 r. – 31 lipca 2012 r. (okres między początkiem badania a datą odcięcia dla drugiej analizy okresowej OS, mediana okresu obserwacji wynosiła około 19 miesięcy); luty 2009 r. – 14.01.2012 r. (okres między początkiem badania, a datą odcięcia dla pozostałych analiz, mediana okresu obserwacji wynosiła około 13 miesięcy);

Analiza statystyczna: 580 przypadków w populacji objętej analizą PFS oraz 980 przypadków dla analizy OS było wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% do wykrycia HR=0,75 dla progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku T-DM1 w porównaniu z LAP + KAP oraz na poziomie 80% do wykrycia HR=0,80 dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Zastosowano dwustronny test log-rank na poziomie alfa 0,05. Do oszacowania mediany dla pierwszorzędowych punktów końcowych, 1- i 2-letnich wskaźników przeżycia i odpowiadających im 95% przedziałów ufności zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Modele proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją (z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zostały użyte do randomizacji) zastosowano do oszacowania HR i 95% przedziałów ufności zarówno dla pierwszorzędowych punktów końcowych, jak i dla analiz podgrup. ORR został porównany między grupami za pomocą testu chi kwadrat Mantela-Haenszela (ze stratyfikacją zgodnie z czynnikami zastosowanymi przy randomizacji). Dla chorych z ORR, mediana czasu trwania odpowiedzi została oszacowana przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek \geq 18 r.ż.;
- progresja nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w trakcie, po ostatniej terapii układowej, w skład której wchodził taksan lub trastuzumab (w monoterapii lub skojarzeniu) lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia w przypadku wczesnego stadium raka piersi;
- występowanie mierzalnych lub niemierzalnych zmian nowotworowych zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (mRECIST);
- potwierdzony centralnie HER2 dodatni zaawansowany rak piersi (na podstawie analizy immunohistochemicznej, fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* lub obu metod (3+ wg IHC lub 2+ wg FISH));
- frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca \geq 50% (określona za pomocą echokardiografii lub bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi (MUGA, ang. *multiple-gated acquisition scan*);
- stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1;
- odpowiednia czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego;
- negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres badania oraz 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną, kapecytabiną lub lapatynibem;
- neuropatia obwodowa stopnia 3. lub wyższego, zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) – wersja 3.0;
- objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub leczenie tych przerzutów w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją;
- objawowa zastoinowa niewydolność serca lub poważne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia w wywiadzie;
- zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka *in situ* szyjki macicy, nieczerniakowego raka skóry, raka macicy w stadium 1, synchronicznego lub uprzednio zdiagnozowanego HER2-dodatniego raka piersi;

EMILIA [Verma 2016, suplement EMILIA, protokół EMILIA]

- farmakoterapia przeciwnowotworowa/biologiczna lub leczenie eksperymentalne w ciągu 21 dni przed randomizacją (z wyjątkiem terapii hormonalnej, która może być podawana do 7 dni przed randomizacją);
- radioterapia w ciągu 14 dni od randomizacji;
- nieleczone, objawowe lub wymagające leczenia przerzuty do mózgu, a także przebyta radioterapia, zabieg chirurgiczny lub inna terapia (np. kortykosteroidy) ukierunkowana na przerzuty do mózgu w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją;
- objawowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- klinicznie istotna choroba układu krążenia, oddechowego, metaboliczna, zapalenie wątroby typu B lub C, HIV lub niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej;
- obecność stanów, które mogą wpływać na wchłanianie z przewodu pokarmowego: zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub żołądka, wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- nietolerancja trastuzumabu (reakcja stopnia 3-4) w wywiadzie;
- obecne leczenie sorywudyną lub jej chemicznie pokrewnymi analogami, takimi jak brywudyna.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa kontrolna (LAP+KAP)	Grupa badana (T-DM1)
Liczba chorych	496	495
Wiek, mediana (zakres) [lata]	53 (24; 83)	53 (25; 84)
Rasa, n (%)*	Biała	374 (75,4)
	Żółta	86 (17,3)
	Czarna	21 (4,2)
	Inna	10 (2,0)
	Nieznana	5 (1,0)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone	136 (27,4)
	Europa Zachodnia	160 (32,3)
	Azja	76 (15,3)
	Pozostałe kraje	124 (25,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)**	0	312 (62,9)
	1	176 (35,5)
	Brak danych	8 (1,6)
Lokalizacja zmian chorobowych, n (%)	Trzewna	335 (67,5)
	Nietrzewna	161 (32,5)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PR+	263 (53,0)
	ER- i PR-	224 (45,2)
	Nieznany	9 (1,8)
		11 (2,2)

EMILIA [Verma 2016, suplement EMILIA, protokół EMILIA]			
Wcześniejsze leczenie układowe, n (%)***	Antracykliny	302 (60,9)	303 (61,2)
	Inne chemioterapeutyki	382 (77,0)	385 (77,8)
	Leki biologiczne, inne niż trastuzumab i pertuzumab	21 (4,2)	13 (2,6)
	Terapia hormonalna	204 (41,1)	205 (41,4)
Wcześniejsza terapia dla miejscowo zaawansowanego BC i mBC	0 lub 1	305 (61,5)	304 (61,4)
	>1	191 (38,5)	191 (38,6)
Wcześniejsze leczenie trastuzumabem, n (%)***	Dla mBC i/lub wczesnego BC	419 (84,5)	417 (84,2)
	Dla wczesnego BC	77 (15,5)	78 (15,8)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg dożylnie co 21 dni. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, możliwa była modyfikacja dawki T-DM1, czasowe odstawienie leku lub przerwanie leczenia zgodnie z protokołem badania. Dawka po pierwszej redukcji wynosiła 3,0 mg/kg, a po drugiej 2,4 mg/kg. Po redukcji dawki niedozwolone było ponowne zwiększenie dawkowania. T-DM1 odstawiono na stałe, jeżeli w ciągu 42 dni nie nastąpiła poprawa w zakresie toksyczności (stopeń 1. lub poziom wyjściowy). Chorzy kontynuowali leczenie w ramach badania do czasu progresji choroby (ocenianej przez badacza) lub wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych.</p> <p>Interwencja kontrolna: lapatynib p.o w dawce dobowej 1250 mg oraz kapecytabina p.o w dawce 1000 mg/m² (maksymalna dawka dobowe 2000 mg/ m²) w dniach 1-14 każdego 21-dniowego cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, możliwa była modyfikacja dawki T-DM1, czasowe odstawienie leku lub przerwanie leczenia zgodnie z protokołem badania. Dawka kapecytabiny po pierwszej redukcji wynosiła 75% całkowitej dawki dobowej, a po drugiej 50% tej dawki. W przypadku lapatynibu dawka po pierwszej redukcji wynosiła 1000 mg na dobę, a po drugiej 750 mg na dobę²¹.</p> <p>Przerwanie stosowania badanego leku: Spośród 496 chorych z grupy LAP+KAP 8 (1,6%) chorych nie otrzymało leczenia. Spośród 488 chorych, którzy otrzymali leczenie, stosowanie LAP przerwano u 363 (74,4%) chorych, a stosowanie KAP u 368 (75,4%) chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie LAP: 283 (78,0%) chorych z powodu postępującej choroby, 35 (9,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 23 (6,3%) ze względu na decyzję chorego, 13 (3,6%) w związku z decyzją lekarza oraz 9 (2,5%) z powodu śmierci; w grupie KAP: 279 (75,8%) chorych z powodu postępującej choroby, 44 (12,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 23 (6,3%) ze względu na decyzję chorego, 13 (3,5%) w związku z decyzją lekarza oraz 9 (2,4%) z powodu zgonu; 			

²¹ Chorzy mogli kontynuować przyjmowanie lapatynibu w przypadku odstawienia kapecytabiny i odwrotnie. Jeśli leczenie obydwoimi lekami było opóźnione o więcej niż 42 kolejne dni, leki były odstawiane.

EMILIA [Verma 2016, suplement EMILIA, protokół EMILIA]

Spośród 495 chorych w grupie T-DM1 5 (1,0%) chorych nie otrzymało leczenia. Spośród 490 chorych, którzy otrzymali leczenie utracono łącznie 308 (62,9%) chorych w tym:

- 258 (83,8%) chorych z powodu postępującej choroby, 26 (8,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 17 (5,5%) ze względu na decyzję chorego, 5 (1,6%) w związku z decyzją lekarza oraz 2 (0,6%) z powodu zgonu.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR);
- zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- czas do progresji choroby (TTP);
- pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

*rasa była deklarowana przez chorego

**stan sprawności oceniano w skali ECOG, według której wartość 0 oznacza brak objawów, a wartość 1 oznacza, że występują objawy choroby, ale zachowana jest możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy

***w protokole określono, że warunkiem włączenia do badania jest wcześniejsze leczenie taksanami i trastuzumabem

18.16. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

18.16.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 87.
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>André 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę.	André F., Shahidi J., Lee C., i in., Phase III study of [fam-] trastuzumab deruxtecan vs investigator's choice in TDM1-pretreated HER2+ breast cancer, <i>Annals of Oncology</i> (2019) 30 Supplement 3 (iii63)
<i>André 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę.	André F., Shahidi J., Lee C., i in., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs investigator's choice of treatment in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received T-DM1: A randomized, phase 3 study, <i>Cancer Research</i> (2019) 79:4 Supplement 1
<i>Andre 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę.	Andre F., Hamilton E., Loi S., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) combinations in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer: A phase 1b/2open-label, multicenter, dose-finding and dose-expansion study (DESTINY-Breast07), <i>Cancer Research</i> (2021) 81:4 SUPPL.
<i>Andrikopoulou 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Andrikopoulou A., Zografos E., Liontos M., i in., Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer, <i>Clin Breast Cancer</i> . 2021 Jun;21(3):e212-e219
<i>Bardia 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Bardia A., Barrios C., Dent R., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice of chemotherapy in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2 low metastatic breast cancer whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting: A randomized, global phase 3 trial (DESTINY-Breast06), <i>Cancer Research</i> (2021) 81:4 SUPPL.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bartsch 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Bartsch R., SABCS 2020: update on triple-negative and metastatic HER2-positive breast cancer" Memo - Magazine of European Medical Oncology (2021)
<i>Bartsch 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania TUXEDO-1 trial. abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy	Bartsch R., Berghoff A.S., Furtner J., Intracranial activity of trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients with active brain metastases: Results from the first stage of the phase II TUXEDO-1 trial, Annals of Oncology 2021 32 Supplement 5 (S486)
<i>Baselga 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Baselga J., Tamura K., Yamashita T., i in., A phase 2, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with T-DM1, Journal of Clinical Oncology (2018) 36:15 Supplement 1.
<i>Borghaei 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Borghaei H., Besse B., Bardia A., Mazieres J., Popat S., Augustine B., D'Amelio A.M., Barrios D., Rugo H.S." "Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in combination with pembrolizumab in patients with advanced/metastatic breast or non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase Ib, multicenter, study" Journal of Clinical Oncology (2020) 38:15. Date of Publication: 2020
<i>Brak autora 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach korekty wskazano jedynie że zaktualizowano suplement.	Brak autora, Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 827–36 (The Lancet Oncology (2019) 20(6) (827–836), (S1470204519300889), (10.1016/S1470-2045(19)30088-9)), The Lancet Oncology (2019) 20:6 (e293)
<i>Brak autora 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach korekty wskazano jedynie że zaktualizowano suplement.	Brak autora, Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 816–26 (The Lancet Oncology (2019) 20(6) (816–826), (S147020451930097X), (10.1016/S1470-2045(19)30097-X)), The Lancet Oncology (2019) 20:6 (e293)
<i>Brak autora 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do wykluczonego badania <i>Tsurutani 2020</i>	Brak autora, Correction: Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors., Cancer Discov. 2020 Jul;10(7):1078
<i>Bredin 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Bredin P., Walshe J., Denduluri N., Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer., Semin Oncol. 2020 Oct;47(5):259-269

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Cesca 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Cesca M., Vian L., Cristóvão-Ferreira S. i in., HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020., <i>Cancer Treat Rev.</i> 2020 Aug;88:102033
<i>Chan 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Chan W.-L., Lam T.-C., Lam K.-O., i in., Local and systemic treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases: a comprehensive review, <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> (2020)
<i>Dean 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Dean A., Luo S., Twomey J., i in., Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges., <i>MAbs.</i> 2021 Jan-Dec;13(1):1951427
<i>Doi 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania prowadzonego u chorych z guzami litymi. Nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej w ramach abstraktu.	Doi T., Iwata H., Tsurutani J., i in., Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in heavily pretreated HER2-expressing solid tumors (Abstract No: 108), <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2017) 35:15 Supplement 1
<i>Doi 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach badania dane analizowano dla 6 kohort. Liczba chorych w poszczególnych kohortach wynosiła mniej niż 10 chorych.	Doi T., Shitara K., Naito Y., i in., Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study, <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Nov;18(11):1512-1522
<i>Eiger 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Eiger D., Agostinetti E., Saúde-Conde R., i in., The exciting new field of her2-low breast cancer treatment, <i>Cancers</i> (2021) 13:5 (1-18)
<i>Ferraro 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Ferraro E., Drago J., Modi S., Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions., <i>Breast Cancer Res.</i> 2021 Aug 11;23(1):84
<i>Garcia-Alvarez 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Garcia-Alvarez A., Papakonstantinou A., Oliveira M. Brain metastases in her2-positive breast cancer: Current and novel treatment strategies, <i>Cancers</i> (2021) 13:12
<i>Geyer 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Geyer C.E., Untch M., Prat A., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in high-risk patients with HER2-positive, residual invasive early breast cancer after neoadjuvant therapy: A randomized, phase 3 trial (DESTINY-Breast05)" <i>Cancer Research</i> (2021) 81:4 SUPPL.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Goldner 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Goldner M., Franzoi M., Lago L., Pondé N., Anti-HER2 therapy for breast cancer in older patients., <i>Future Oncol.</i> 2020 Jul;16(19):1393-1407
<i>Hamilton 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Trastuzumab derukstekan podawano w skojarzeniu z tukatynibem	Hamilton E., Ramos J., Feng W., Krop I., 128TiP HER2CLIMB-04: Phase II trial of tucatinib + trastuzumab deruxtecan in patients with HER2+ unresectable locally-advanced or metastatic breast cancer with and without brain metastases, <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 Supplement 2 (S76)
<i>Iwata 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt do badania fazy 1 prowadzonego u chorych z różnymi guzami litymi. Trastuzumab derukstekan podawano w 2 dawkach. W abstrakcie nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję	Iwata H., Tamura K., Doi T., i in., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts, <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2018) 36:15 Supplement 1.
<i>Jazieh 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Jazieh K., Bell R., Agarwal N., Abraham J., Novel targeted therapies for metastatic breast cancer, <i>Annals of Translational Medicine</i> (2020) 8:14 Article Number: 907.
<i>Jhaveri 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Jhaveri K., Hamilton E., Loi S., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in combination with other anticancer agents in patients with HER2-low metastatic breast cancer: A phase 1b, open-label, multicenter, dose-finding and dose-expansion study (DESTINY-Breast08), <i>Cancer Research</i> (2021) 81:4 SUPPL.
<i>Kamiyama 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza farmakokinetyczna	Kamiyama E., Garimella T., Yamashita T., i in., Pharmacokinetics and QT/QTc interval prolongation with concentration-QT analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer, <i>Clinical Pharmacology in Drug Development</i> (2020) 9:SUPPL 2 (8)
<i>Kang 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kang I., Dong S., Lu J., Xia B., Recent Developments in HER2-Directed Therapy in Breast Cancer <i>Current Breast Cancer Reports</i> (2019) 11:4 (311-325)
<i>Kim 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla wnioskowanej interwencji. Brak chorych z HER2 -dodatnim rakiem piersi (wyodrębniono chorych z wynikiem negatywnym i pośrednim)	Kim M., Kim G., Kim J., i in., Intermediate HER2 expression is associated with poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer patients aged 55 years and older, <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2020 Feb;179(3):687-697.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kojima 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący serii przypadków	Kojima Y., Tsugawa K., P16-5 Single institute experience of treatment for metastatic HER2 positive breast cancer patients with trastuzumab deruxtecan, <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 Supplement 4 (S338). Date of Publication: 1 Jul 2021
<i>Krop 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>DESTINY-Breast01</i> . W abstrakcie przedstawiono dane z datą odcięcia 21 marca 2019. W raporcie uwzględniono nowsze dane z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 roku.	Krop I., Saura Manich C., Yamashita T., i in. „Abstract GS1-03: [Fam-] trastuzumab deruxtecan (TDXd; DS-8201a) in subjects with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with T-DM1: A phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY Breast01) <i>Swiss Medical Weekly</i> (2020) 150:SUPPL 247 (25S). Date of Publication: 1 Nov 2020
<i>Krop 2020b</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>DESTINY-Breast01</i> . W abstrakcie przedstawiono dane z datą odcięcia 21 marca 2019. W raporcie uwzględniono nowsze dane z datą odcięcia 1 sierpnia 2019 roku.	Krop I.E., Saura C., Yamashita T., i in., [Fam-] trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) in subjects with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with T-DM1: A phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-Breast01), <i>Cancer Research</i> (2020) 80:4 Supplement 1. Date of Publication: 1 Feb 2020
<i>Kunte 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kunte S., Abraham J., Montero A., Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. <i>Cancer</i> . 2020 Oct 1;126(19):4278-4288
<i>Lin 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>DESTINYBreast12</i> . Abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy	Lin N.U., Ciruelos E., Jerusalem G., 335TiP Open-label, multinational, multicenter, phase IIIb/IV study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with or without baseline brain metastasis with previously treated advanced/metastatic human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer (HER2+ BC): DESTINY-Breast12 <i>Annals of Oncology</i> 2021 32 Supplement 5 (S512-S513)
<i>Linehan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Linehan A.S., Fitzpatrick O.M., Morris P.G., Profile of trastuzumab deruxtecan in the management of patients with her2-positive unresectable or metastatic breast cancer: An evidence-based review, <i>Breast Cancer: Targets and Therapy</i> (2021) 13 (151-159)
<i>Lüftner 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Lüftner D., Schneeweiss A., Hartkopf A.D., i in., Update Breast Cancer 2020 Part 2 - Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics, <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> (2020) 80:4 (391-398)
<i>Lüftner 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Lüftner D., Peipp M., New Therapeutic Strategies in Advanced Nonoperable or Metastatic HER2-positive Breast Cancer <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 2021 81:6 (666-678)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lux 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Lux M.P., Schneeweiss A., Hartkopf A.D., i in., Update Breast Cancer 2020 Part 5 - Moving Therapies from Advanced to Early Breast Cancer Patients, Geburtshilfe und Frauenheilkunde (2021) 81:4 (469-480)
<i>Luz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dane dla populacji chorych z rakiem z przerzutami do mózgu	Luz P., Campoa E., Gameiro R., i in., Systemic treatment of HER2-positive breast cancer patients with brain metastases: Current status and exploratory case study in a Portuguese cohort, Biomedical and Biopharmaceutical Research (2021) 18:1 (1-14)
<i>Lv 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Lv H., Yan M., Jiang Z., Recent advances in the treatment of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor 2-positive advanced breast cancer, Therapeutic Advances in Medical Oncology (2021) 13
<i>Meric-Bernstam 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>DESTINY-PanTumor02</i> . Abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy	Meric-Bernstam F., Anoka C., Dobrowolska A., 1869TiP A phase II, multicenter, open-label study evaluating trastuzumab deruxtecán (T-DXd) for the treatment of select HER2-expressing solid tumors (DESTINY-PanTumor02), Annals of Oncology 2021 32 Supplement 5 (S1253-S1254)
<i>Modi 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt do badania I fazy prowadzonego u chorych z różnymi typami nowotworów HER2. Trastuzumab derukstekan podawano w 2 różnych dawkach. W abstrakcie nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję	Modi S., Tsurutani J., Takahashi S., i in., Safety and efficacy results from a phase 1 study of DS-8201a in patients with HER2 expressing breast cancers, Cancer Research (2018) 78:4 Supplement 1
<i>Modi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Modi S., Ohtani S., Lee C.C., i in., A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) versus investigator's choice in HER2-low breast cancer, Journal of Clinical Oncology (2019) 37 Supplement 15
<i>Modi 2019a</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt do badania I fazy prowadzonego u chorych z różnymi typami nowotworów HER2. Trastuzumab derukstekan podawano w 2 różnych dawkach. W abstrakcie nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję	Modi S., Tsurutani J., Tamura K., i in., Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in subjects with HER2-low expressing breast cancer: Updated results of a large phase 1 study, Cancer Research (2019) 79:4

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Modi 2020b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza z użyciem sztucznej inteligencji	Modi S., Glass B., Prakash A., i in., Artificial intelligence analysis of advanced breast cancer patients from a phase I trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd): HER2 and histopathology features as predictors of clinical benefit" <i>Annals of Oncology</i> (2020) 31 Supplement 4 (S355-S356)
<i>Modi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Niewłaściwa metodyka. Podsumowanie artykułu omawiającego wyniki badania <i>DESTINY-Breast01</i>	Modi S., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study, <i>Future Oncol.</i> 2021 Jul 15
<i>Nicolò 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Nicolò E., Zagami P., Curigliano G., Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? <i>Curr Opin Oncol.</i> 2020 Sep;32(5):494-502
<i>Patel 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Patel A., Unni N., Peng Y. The changing paradigm for the treatment of HER2-positive breast cancer, <i>Cancers</i> (2020) 12:8 (1-17)
<i>Perez 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Perez J., Garrigós L., Gion M., i in., Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond., <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2021 Jul;21(7):811-824.
<i>Ponde 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Pondé N., Aftimos P., Piccart M., Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: a Comprehensive Review, <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2019 Apr 1;20(5):37
<i>Powell 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do łącznej analizy danych z 2 badań klinicznych [dane dla różnych dawek]	Powell C.A., Camidge D.R., Modi S., i in., Risk factors for interstitial lung disease in patients treated with trastuzumab deruxtecan from two interventional studies, <i>Annals of Oncology</i> (2020) 31 Supplement 4 (S357-S358).
<i>Powell 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu dane dotyczące występowaniaILD analizowano łącznie dla badań fazy 1 i 2.	Powell C.A., Modi S., Iwata H., 92O Analysis of study drug-related interstitial lung disease (ILD) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd), <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 Supplement 2 (S61-S62).
<i>Rinnerthaler 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Rinnerthaler G., Gampenrieder S., Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer., <i>Int J Mol Sci.</i> 2019 Mar 5;20(5):1115

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Saini 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Saini K., Punie K., Twelves C., Antibody-drug conjugates, immune-checkpoint inhibitors, and their combination in breast cancer therapeutics, Expert Opin Biol Ther. 2021 Jul;21(7):945-962
<i>Saura Manich 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>DESTINY-Breast01</i> . W raporcie uwzględniono nowsze dane z posteru <i>Saura 2021</i> otrzymanego od Wnioskodawcy.	Saura Manich C., Modi S., Krop I., , Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01), Annals of Oncology 2021 32 Supplement 5 (S485-S486)
<i>Takahashi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczący wyboru dawki w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i>	Takahashi S., Modi S., Tsurutani J., i in., Dose justification for [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive breast cancer, Annals of Oncology (2019) 30 Supplement 6 (vi84)
<i>Tamura 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt do badania <i>Tamura 2019a</i> , Trastuzumab derukstekan podawano w 2 różnych dawkach. W abstrakcie nie wyszczególniono danych dla chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję	Tamura K., Shitara K., Naito Y., i in., Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in breast cancer patients previously treated with T-DM1: Phase 1 dose escalation, Annals of Oncology (2016) 27 Supplement 6 (vi556)
<i>Tamura 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczący wyboru dawki w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i>	Tamura K., Modi S., Tsurutani J., i in., Dose justification for DS-8201a, a HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2-positive breast cancer: Observed clinical data and exposure-response analyses, Cancer Research (2019) 79:4 Supplement 1
<i>Tamura 2019a</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotyczy badania 1 fazy u chorych z guzami litymi. Badanie 1 fazy - eskalacji dawki i ekspansji dawki. W badaniu w części 1 chorzy mogli stosować T-DXd w dawce od 0,8 do 8,0 mg/kg. W części 2a uczestniczyli chorzy z HER2-dodatnim rakiem piersi w zaawansowanym stadium ale chorzy mogli stosować trastuzumab derukstekan w dawce 5·4 mg/kg lub 6·4 mg/kg. Dawka 6,4 mg/kg jest niezgodna z ChPL. Brak danych dla chorych otrzymujących dawkę zgodną z ChPL przez cały okres badania (część 1 i 2).	Tamura K., Tsurutani J., Takahashi S, i in., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study, Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):816-826.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tarantino 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Tarantino P., Prat A., Cortes J i in., Third-line treatment of HER2-positive advanced breast cancer: From no standard to a Pandora's box, <i>Biochimica ET biophysica acta - reviews on cancer</i> 2021, VL: 1875, NO: 1
<i>Tesch 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Tesch M., Gelmon K., Targeting HER2 in Breast Cancer: Latest Developments on Treatment Sequencing and the Introduction of Biosimilars, <i>Drugs</i> . 2020 Nov;80(17):1811-1830
<i>Theocharopoulos 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Theocharopoulos C., Lialios P.-P., Gogas H., i in., An overview of antibody–drug conjugates in oncological practice <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> (2020)
<i>Tolaney 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>DESTINY-Breast09</i> . Abstrakty konferencyjne włączano tylko jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy	Tolaney S.M., Barroso-Sousa R., Jiang Z., 328TiP Phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line (1L), human epidermal growth factor receptor 2–positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): DESTINY-Breast09 <i>Annals of Oncology</i> 2021 32 Supplement 5 (S507-S508)
<i>Tsurutani 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie I fazy u chorych z zaawansowanymi guzami litymi. W badaniu nie wyodrębniono danych chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję.	Tsurutani J., Iwata H., Krop I., i in., Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors "Cancer Discov. 2020 May;10(5):688-701
<i>Verma 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Verma S., Shahidi J., Lee C., i in., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane: a phase 3, randomized study, <i>ancer research</i> 2019, VL: 79, NO: 4
<i>Verma 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Verma S., Shahidi J., Lee C., i in., Phase III study of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs TDM1 for HER2-positive breast cancer, <i>Annals of Oncology</i> (2019) 30 Supplement 3 (iii62)
<i>Verma 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Verma S., Shahidi J., Lee C., i in., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) vs ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane: A phase 3, randomized study" <i>Cancer Research</i> (2019) 79:4 Supplement 1

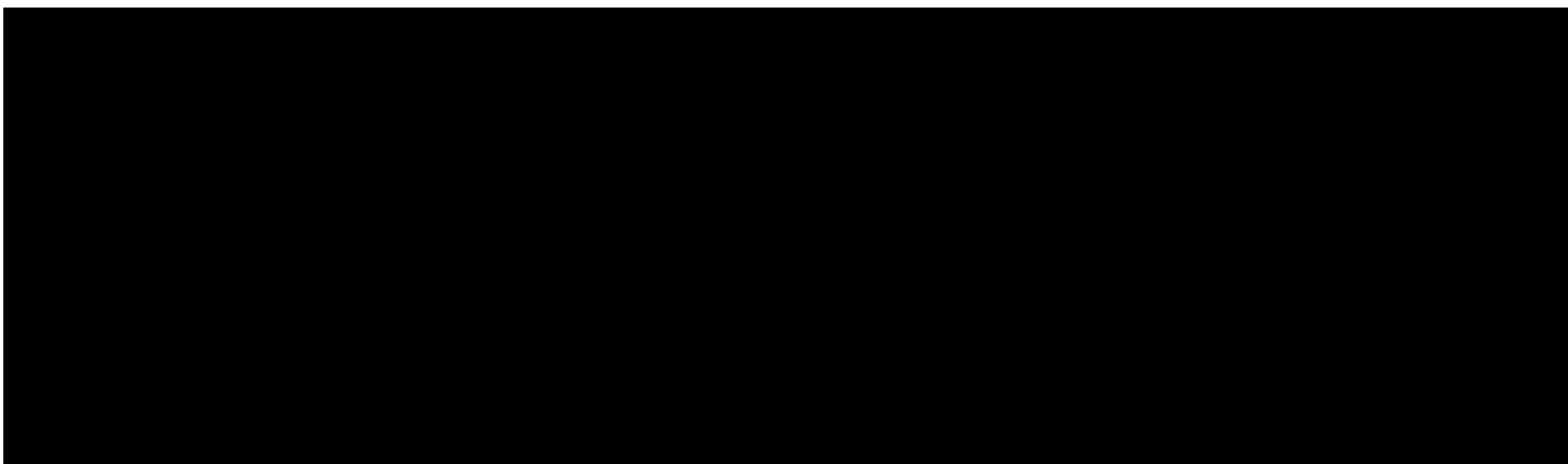
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Wang X., Shao X., Huang J., i in., Exploring the concepts and practices of advanced breast cancer treatment: A narrative review, <i>Annals of Translational Medicine</i> (2021) 9:8 Article Number: 721
<i>Yagisawa 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a jedynie opisywano jego metodykę	Yagisawa M., Nakamura Y., Yoshino T., i in., A basket trial of trastuzumab deruxtecan, a HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2-amplified solid tumors identified by circulating tumor DNA analysis (HERALD trial), <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15
<i>Yamashita 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w ramach badania którego dotyczy abstrakt stosowali trastuzumab derukstekan w dawce 6.4 mg/kg	Yamashita T., Shimomura A., Takano T., i in., A phase 1, multicenter, open-label study to assess the effect of [fam-] trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) on QTc and pharmacokinetics in subjects with HER2-expressing metastatic and/or unresectable breast cancer, <i>Cancer Research</i> (2020) 80:4 Supplement 1
<i>Yang 2020</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dla chorych z populacji docelowej stosujących wnioskowaną interwencję	Yang K., Li J., Sun Z., i in., Retreatment with immune checkpoint inhibitors in solid tumors: a systematic review" <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> (2020) 12
<i>Yin 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza uzasadniająca wybór dawkowania trastuzumabu derukstekanu	Yin O., Iwata H., Lin C., i in., Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan, <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2021 May 17
<i>Yoshihara 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczy modelu farmakokinetycznego	Yoshihara K., Endo S., Tamura K., i in., Application of population pharmacokinetic and exposure-response modeling for DS-8201a, a HER2-targeting ADC, predicts 50% ORR in patients with heavily pretreated breast cancer, <i>Cancer Research</i> (2017) 77:13 Supplement 1.

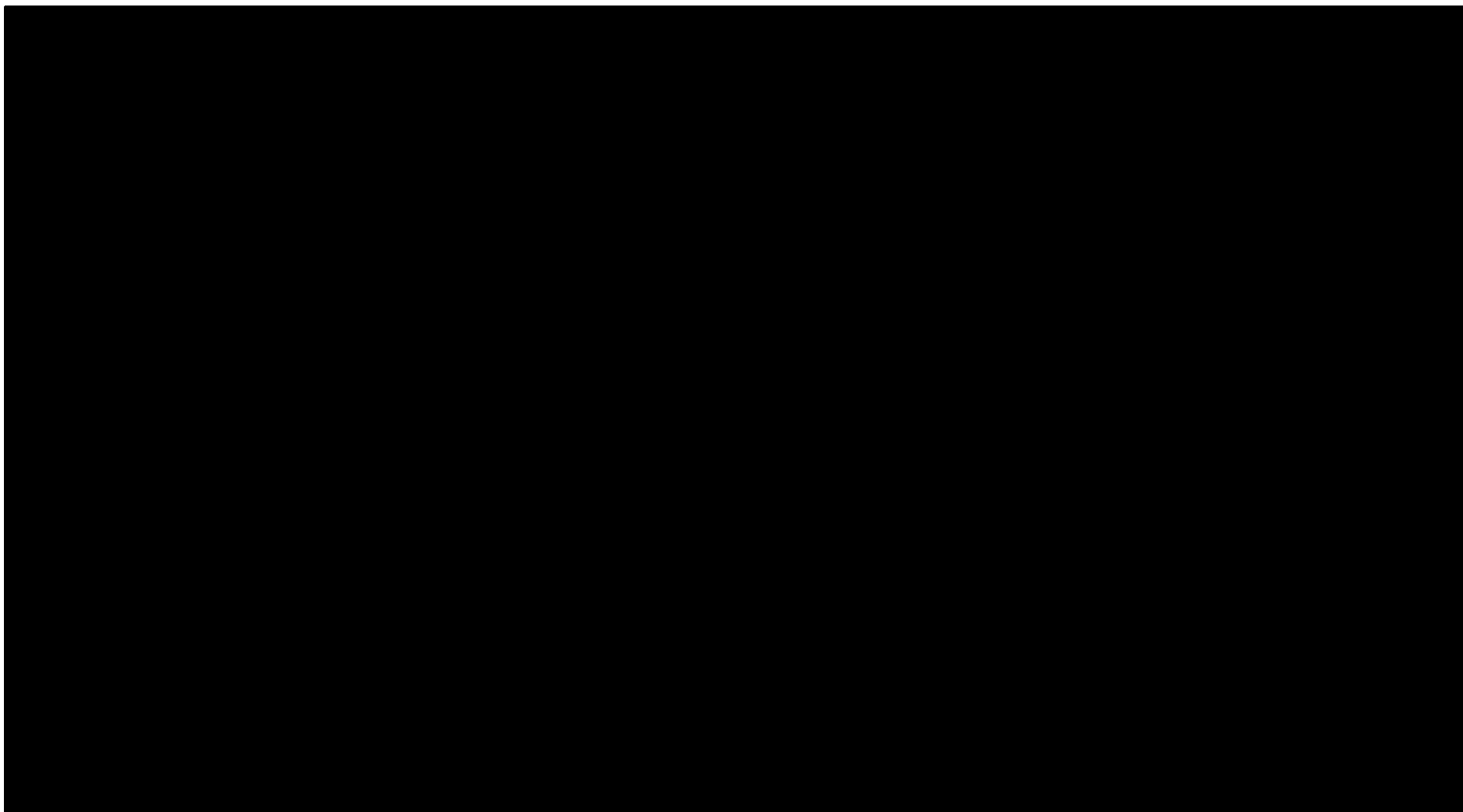
[REDACTED]

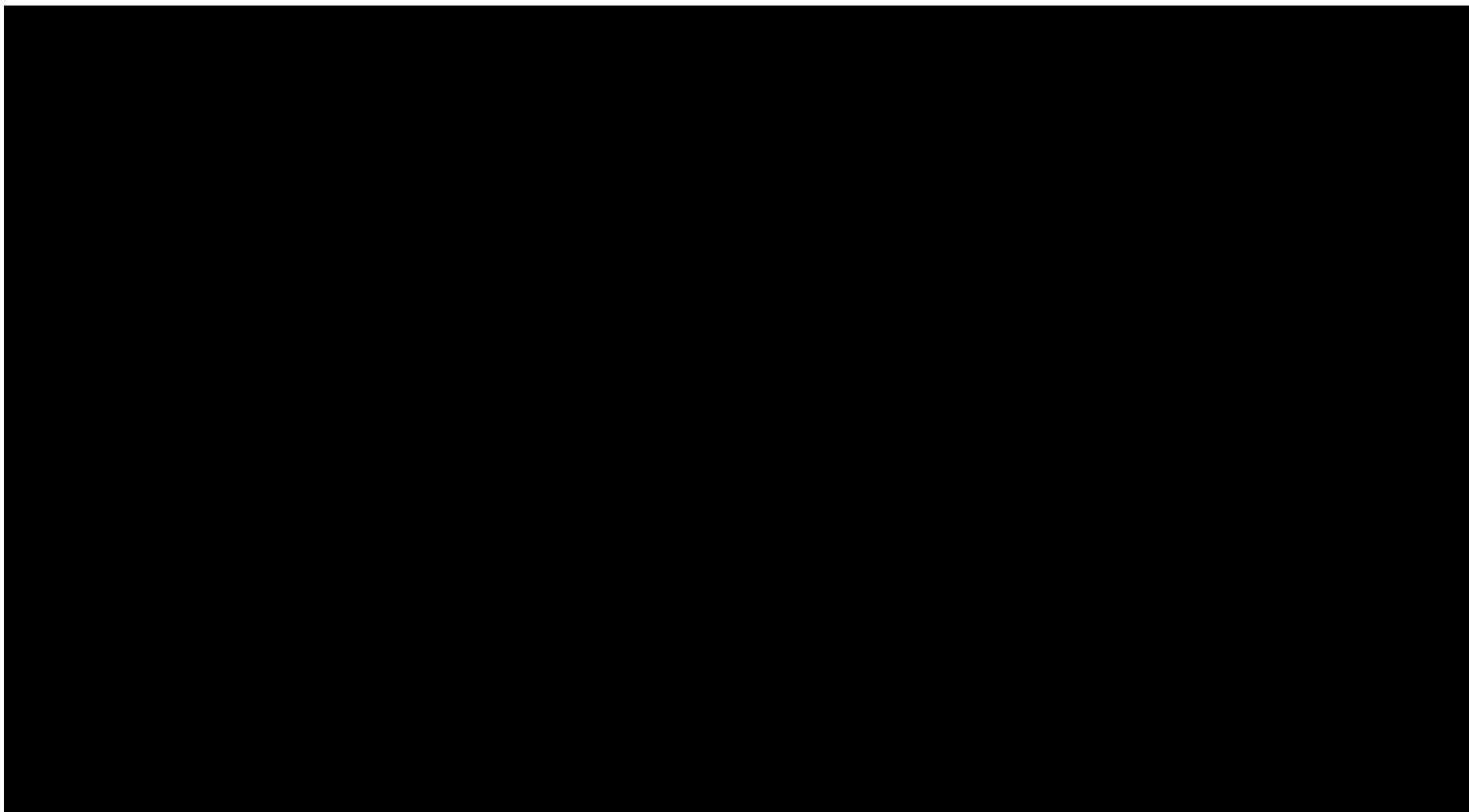
[REDACTED]

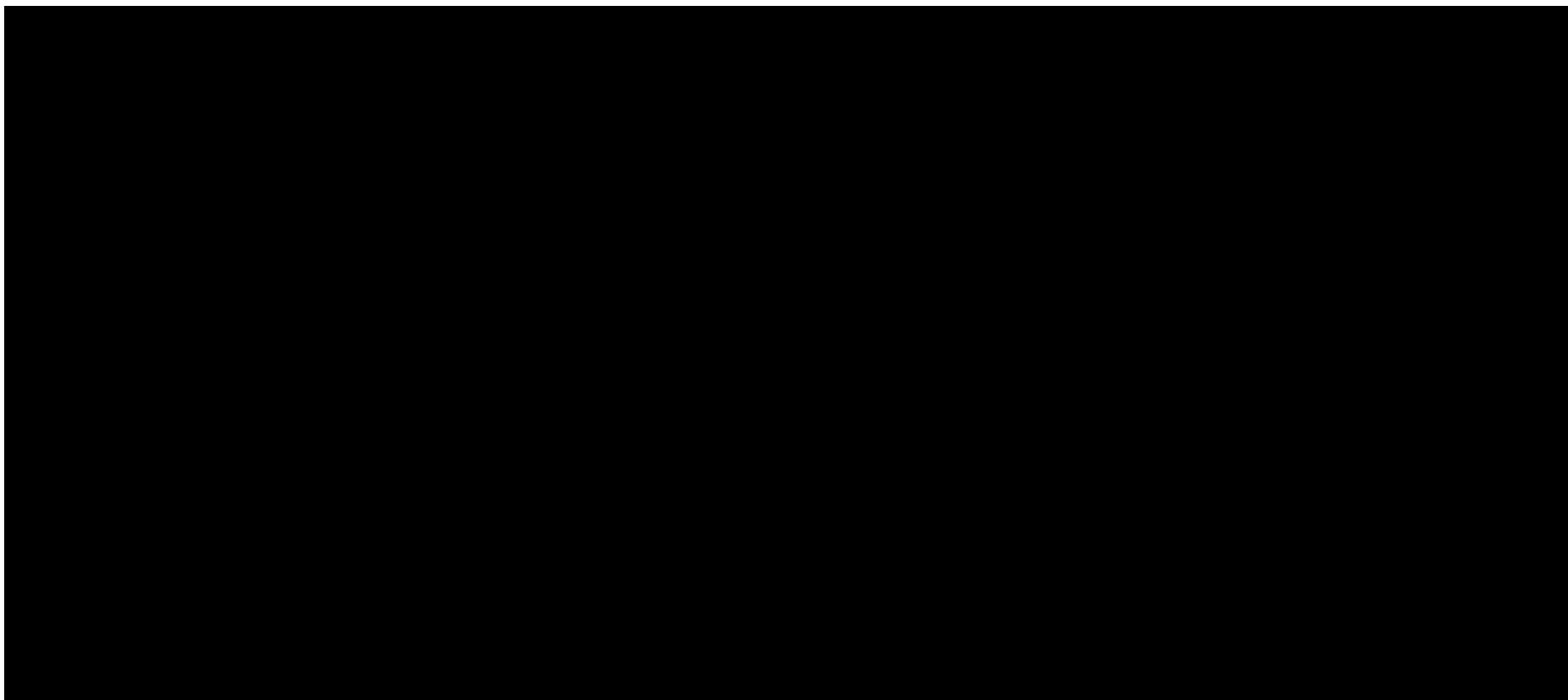
[REDACTED]

[REDACTED]







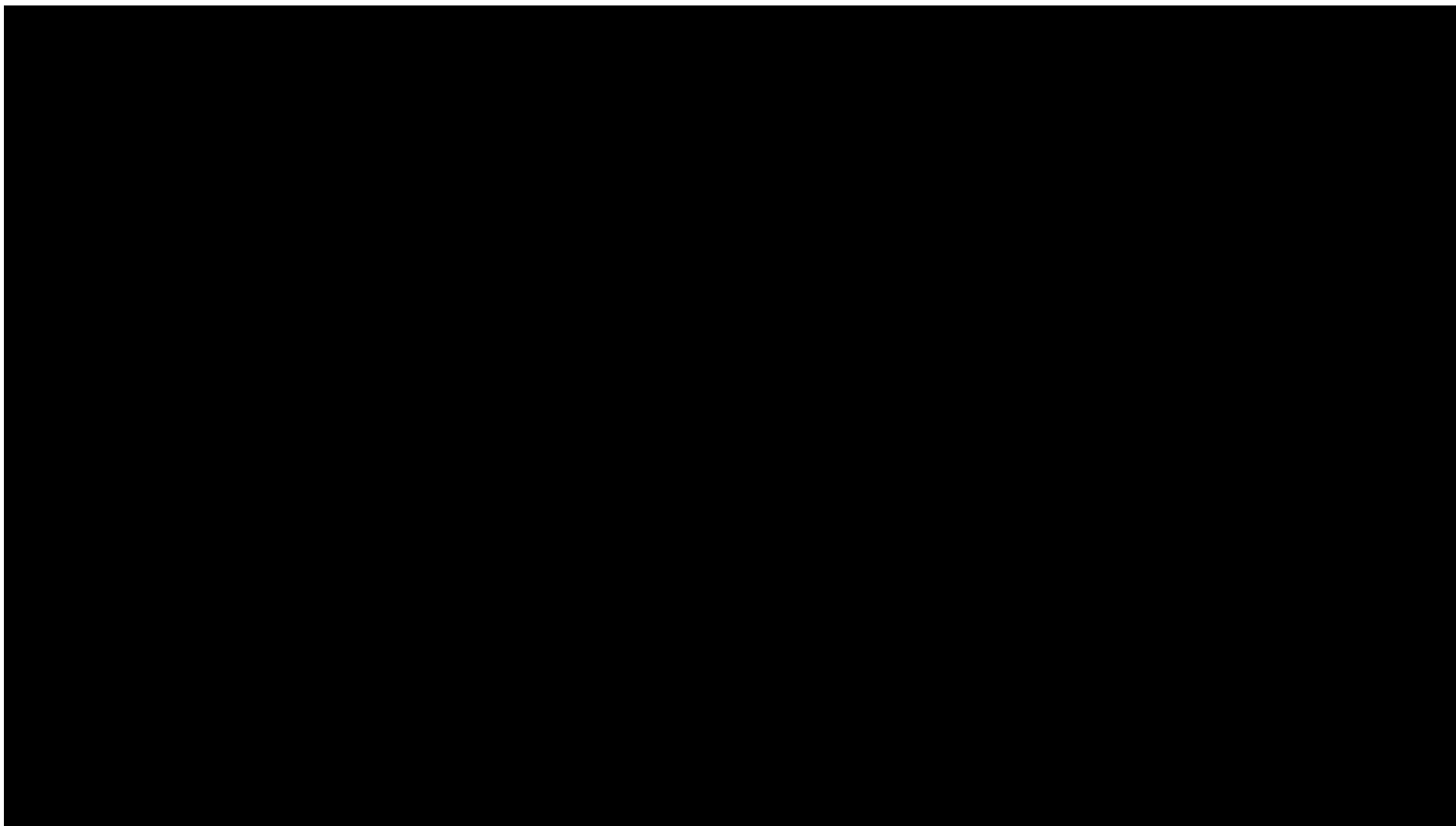


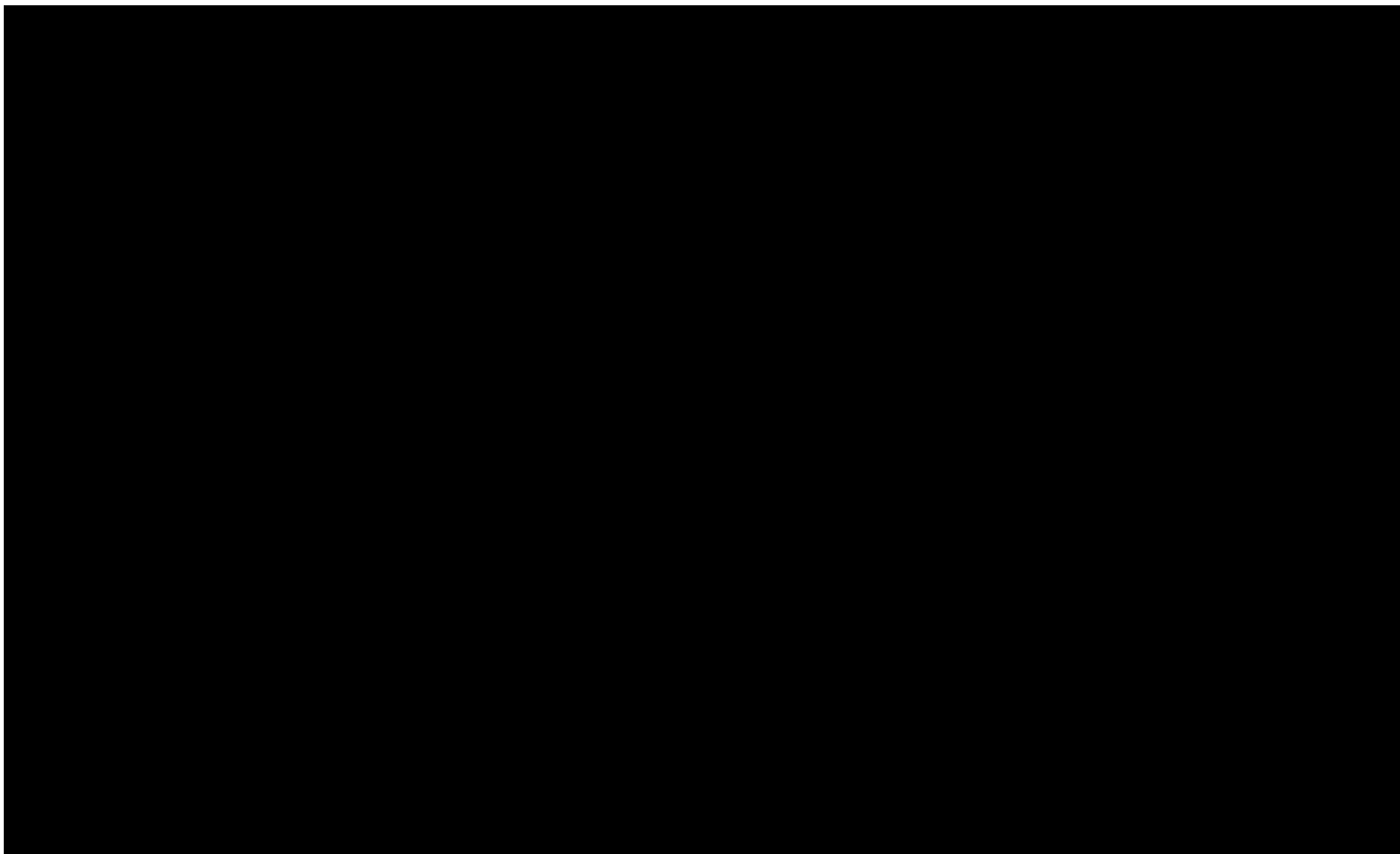
[Redacted text block]

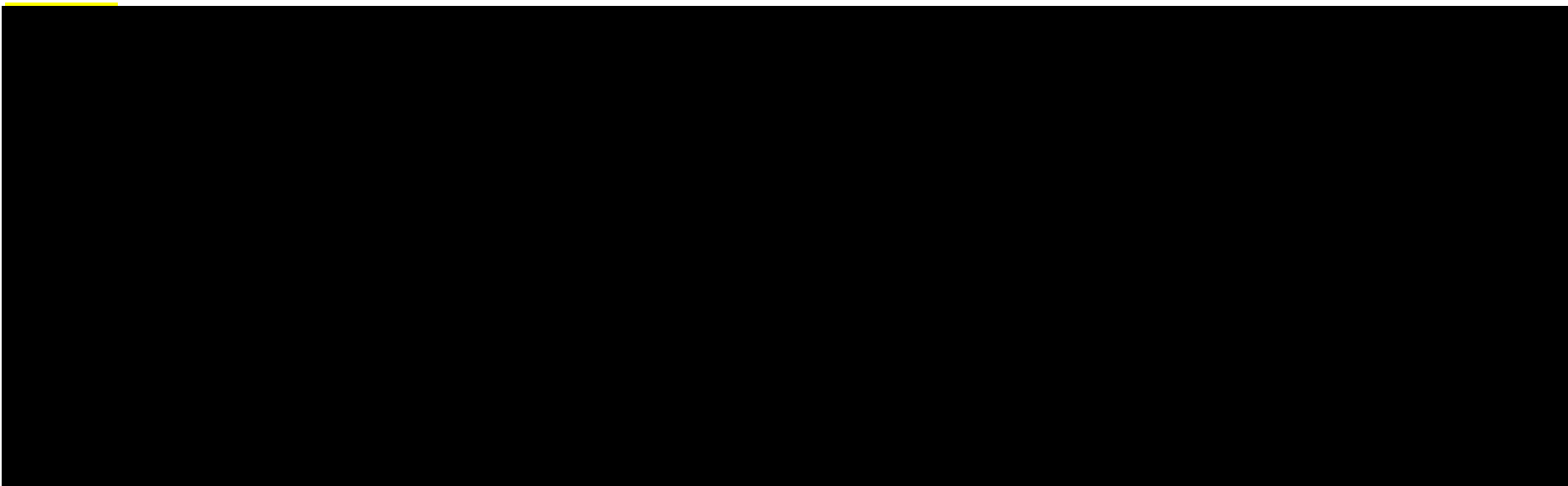
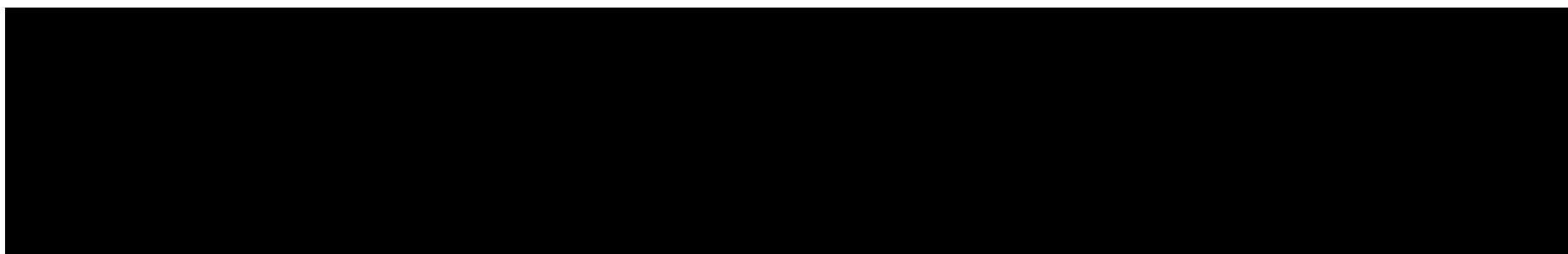
[Redacted text block]

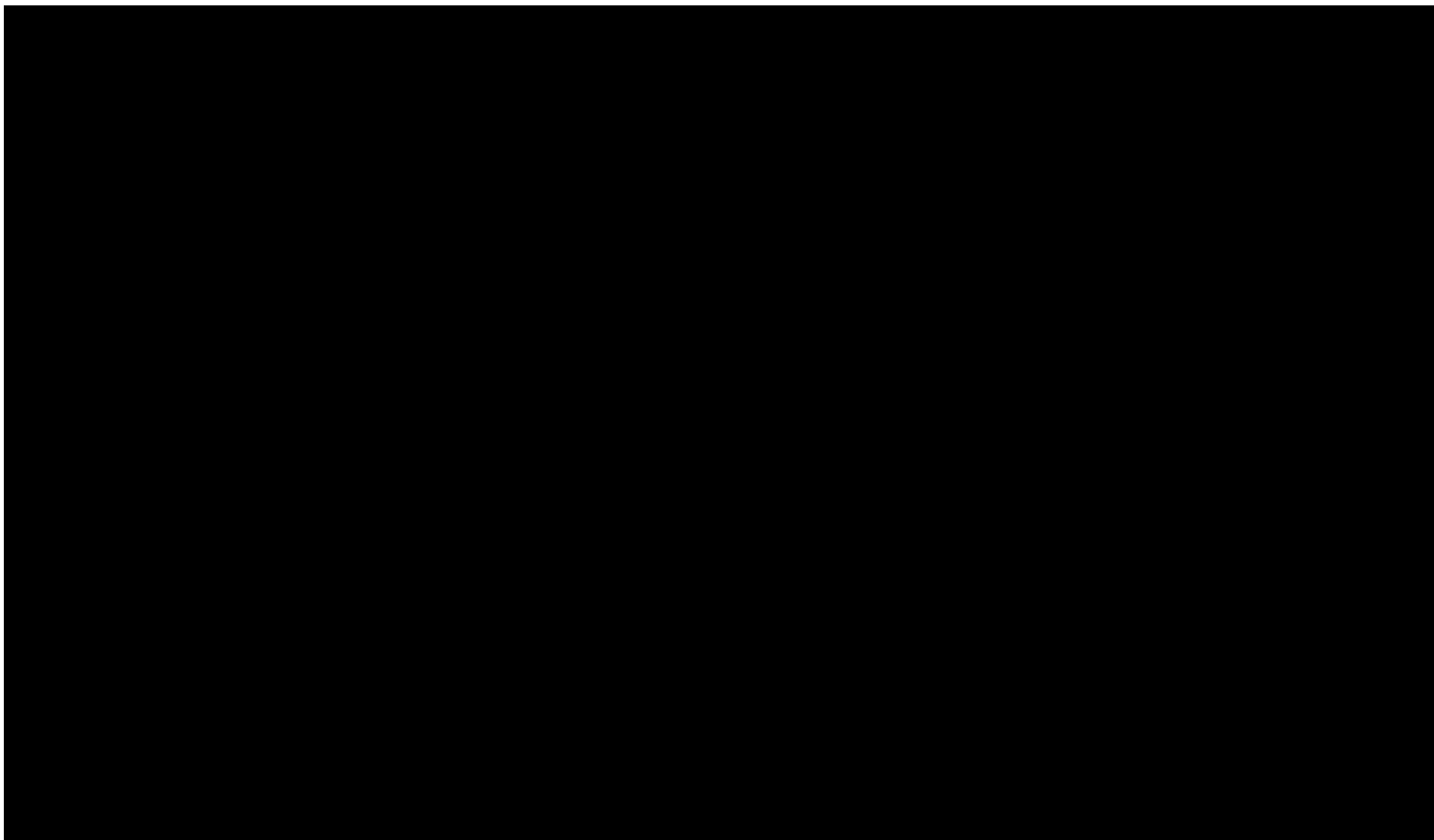
[Redacted text block]

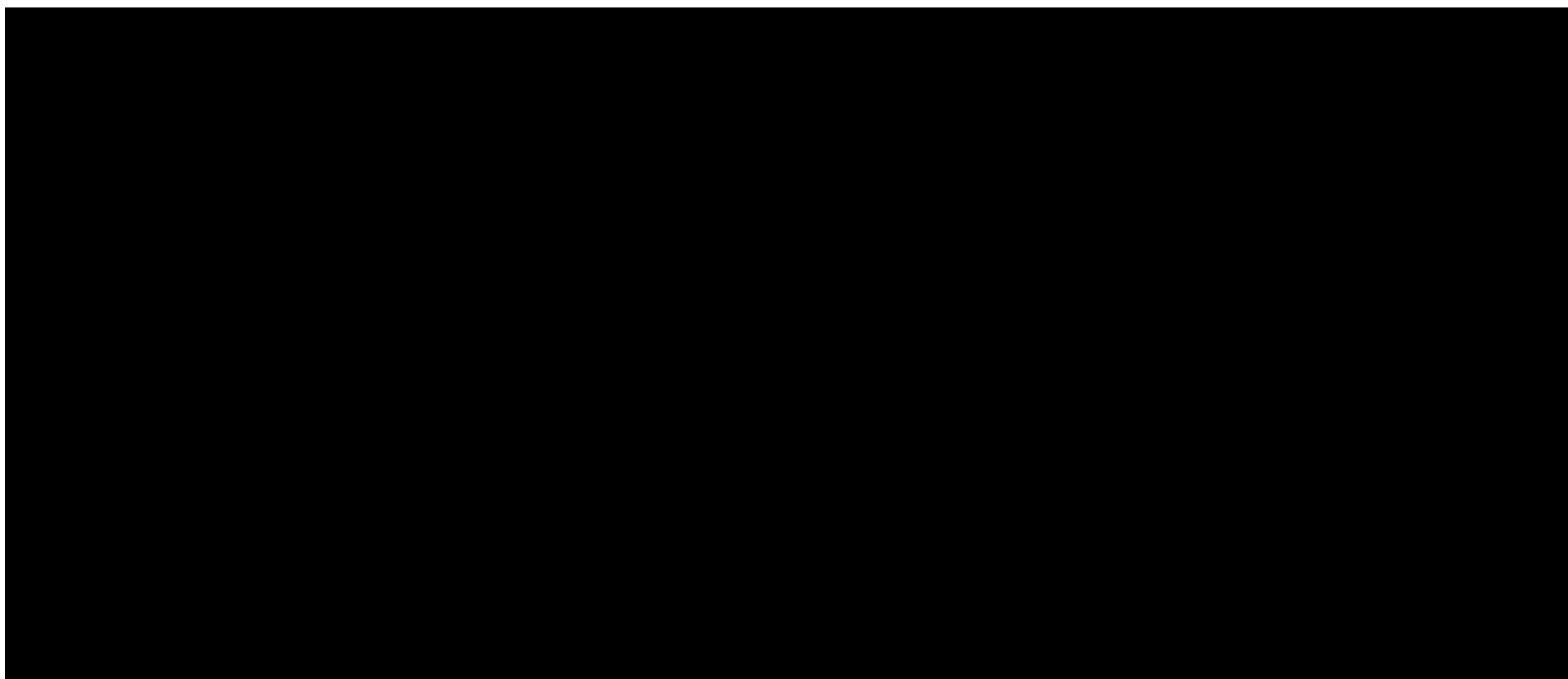
[Large redacted text block]

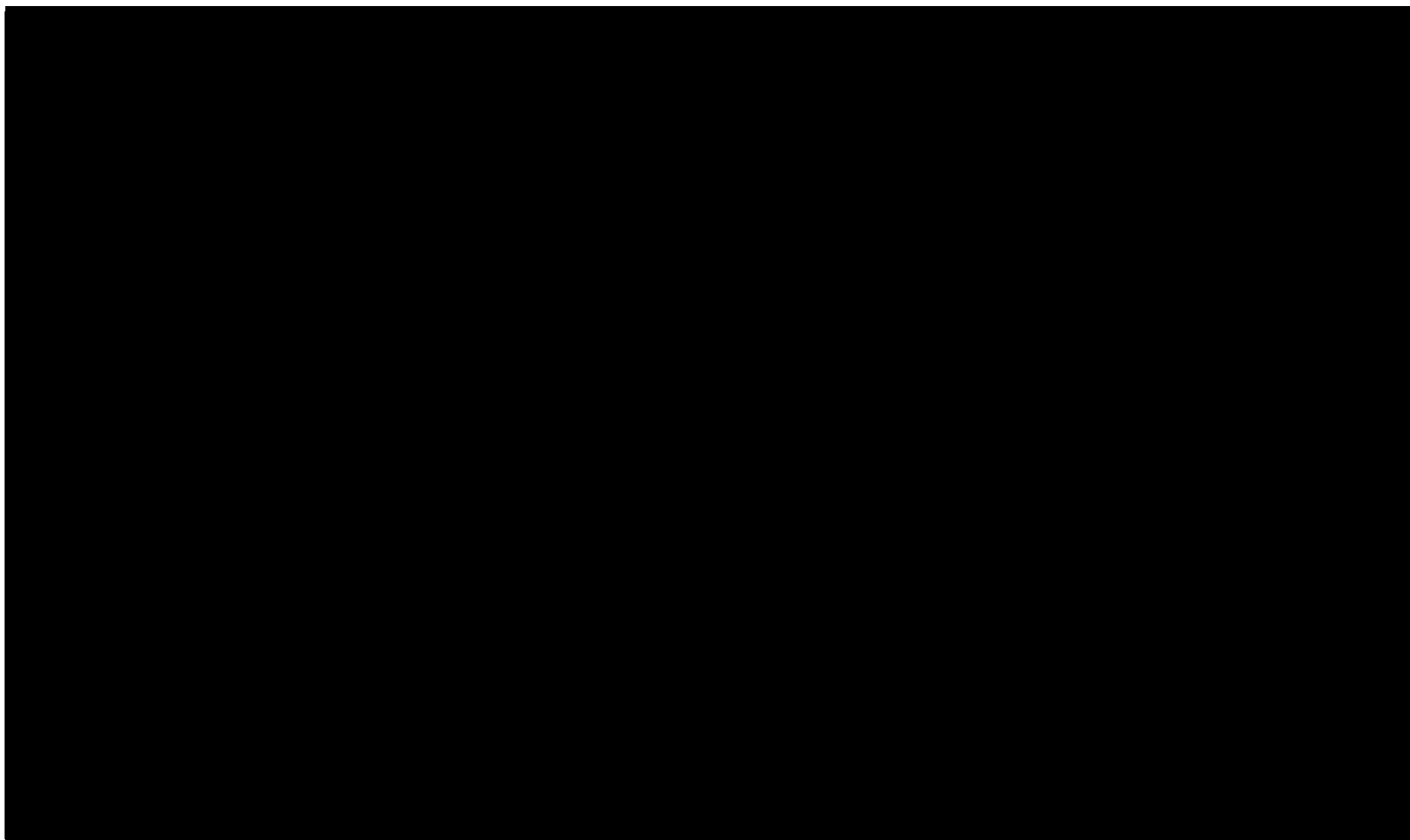


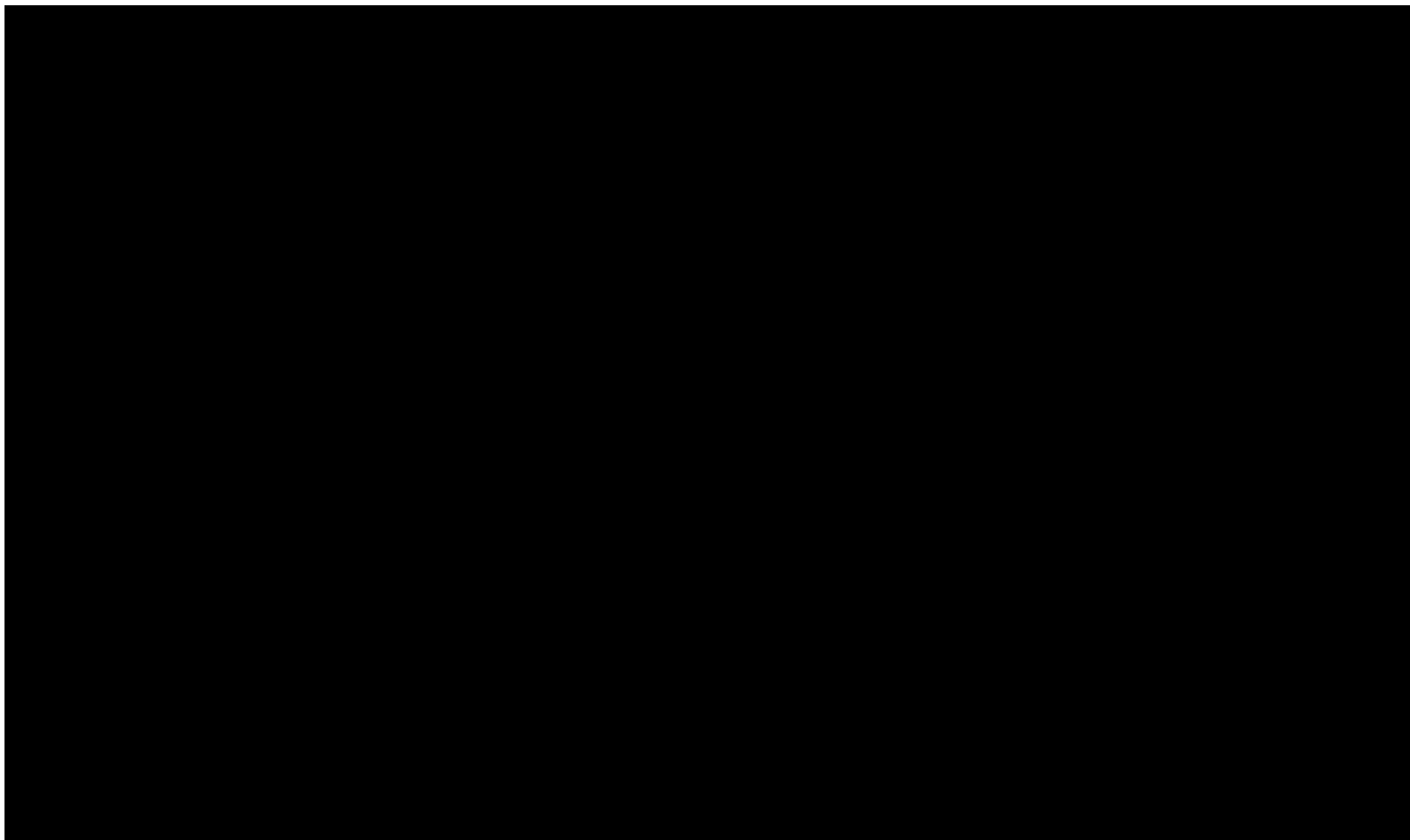


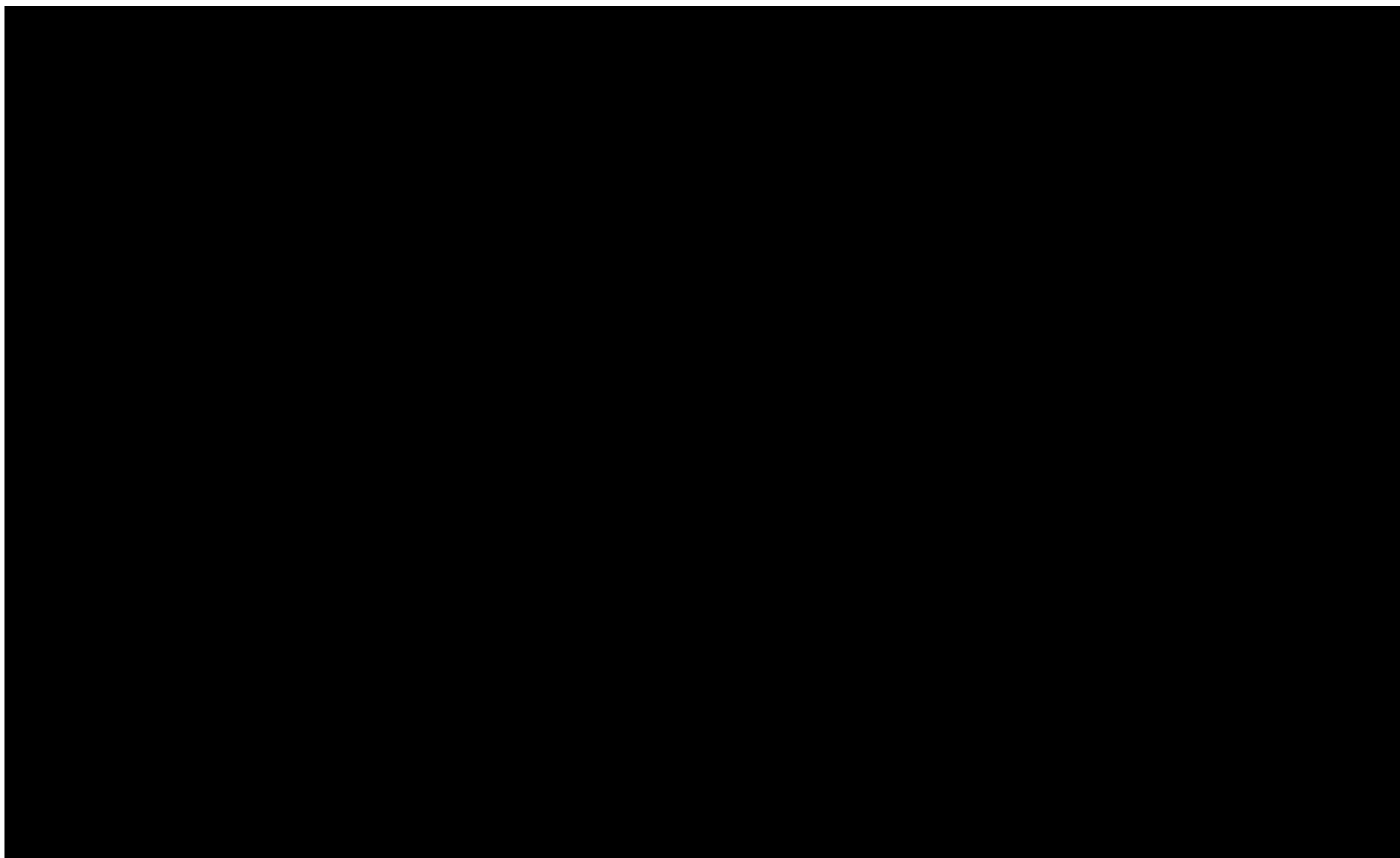


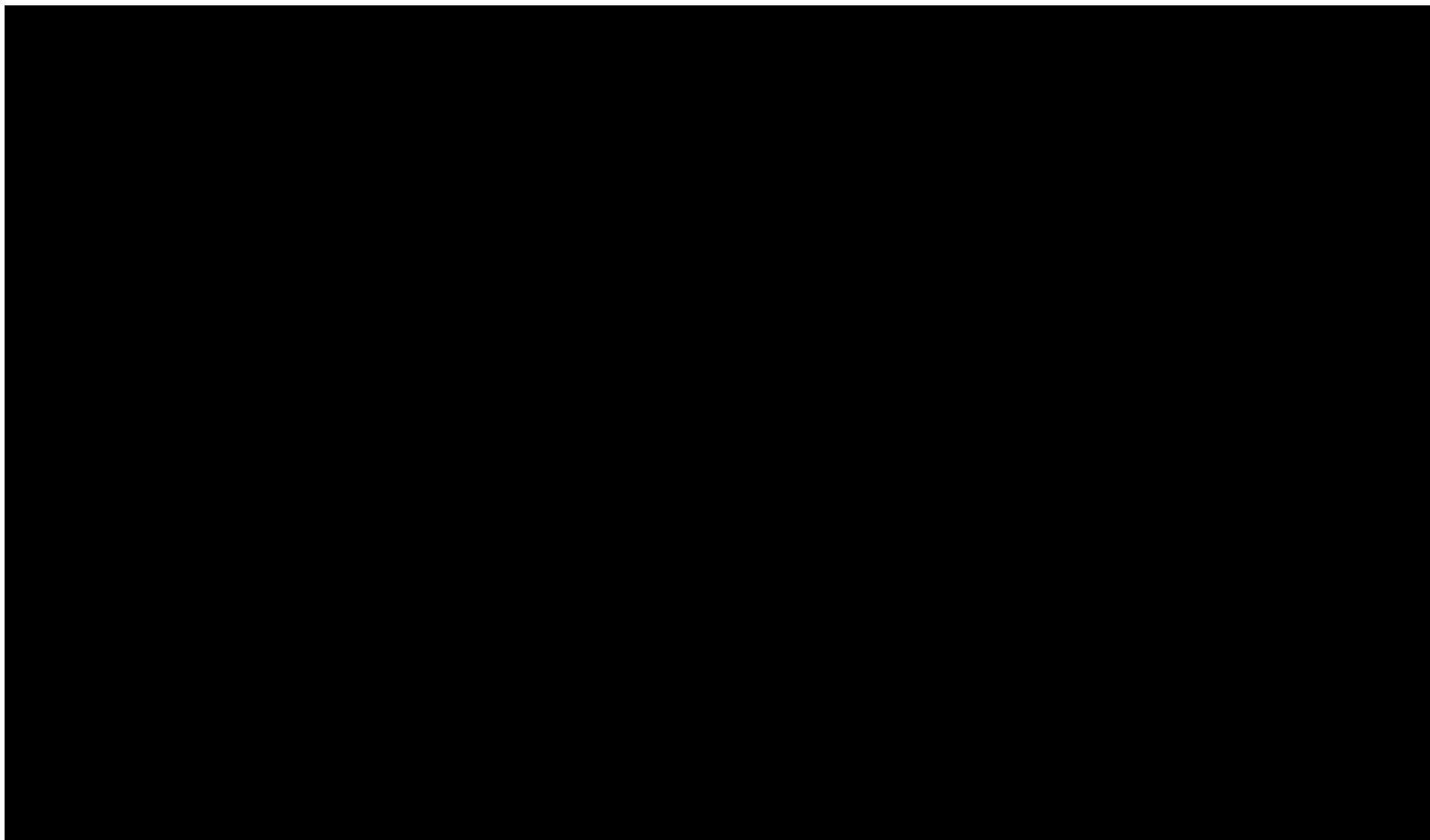


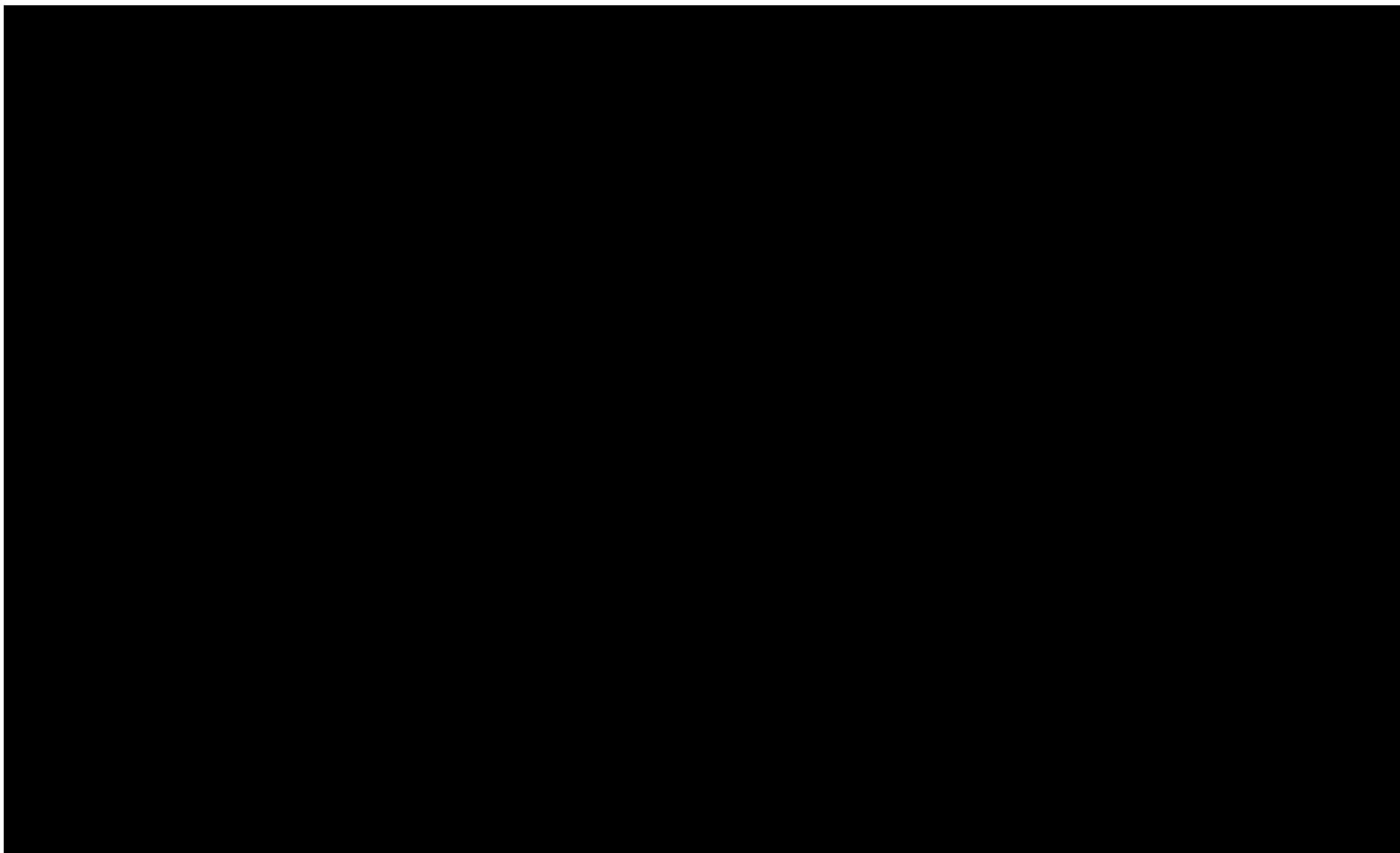


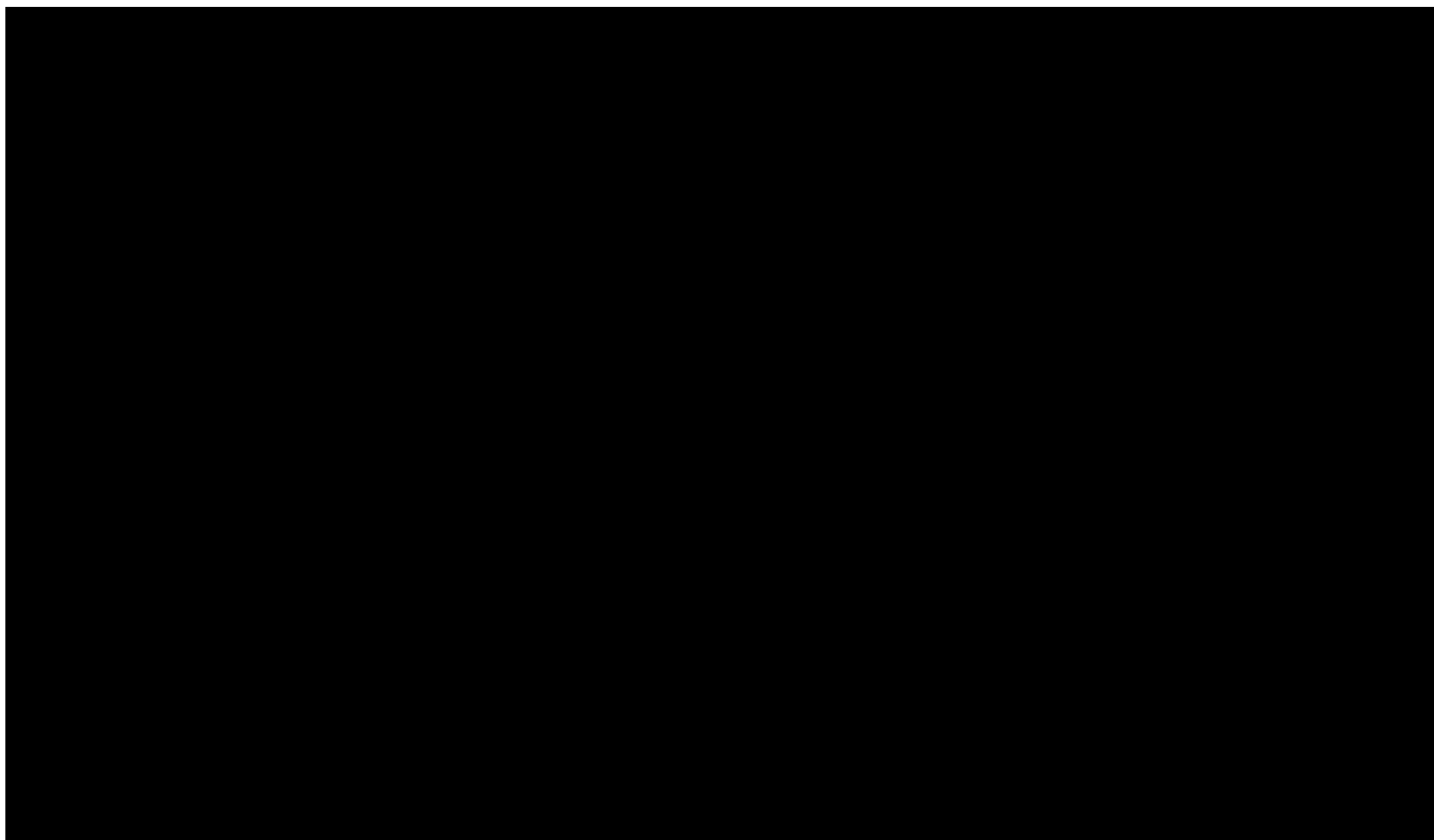


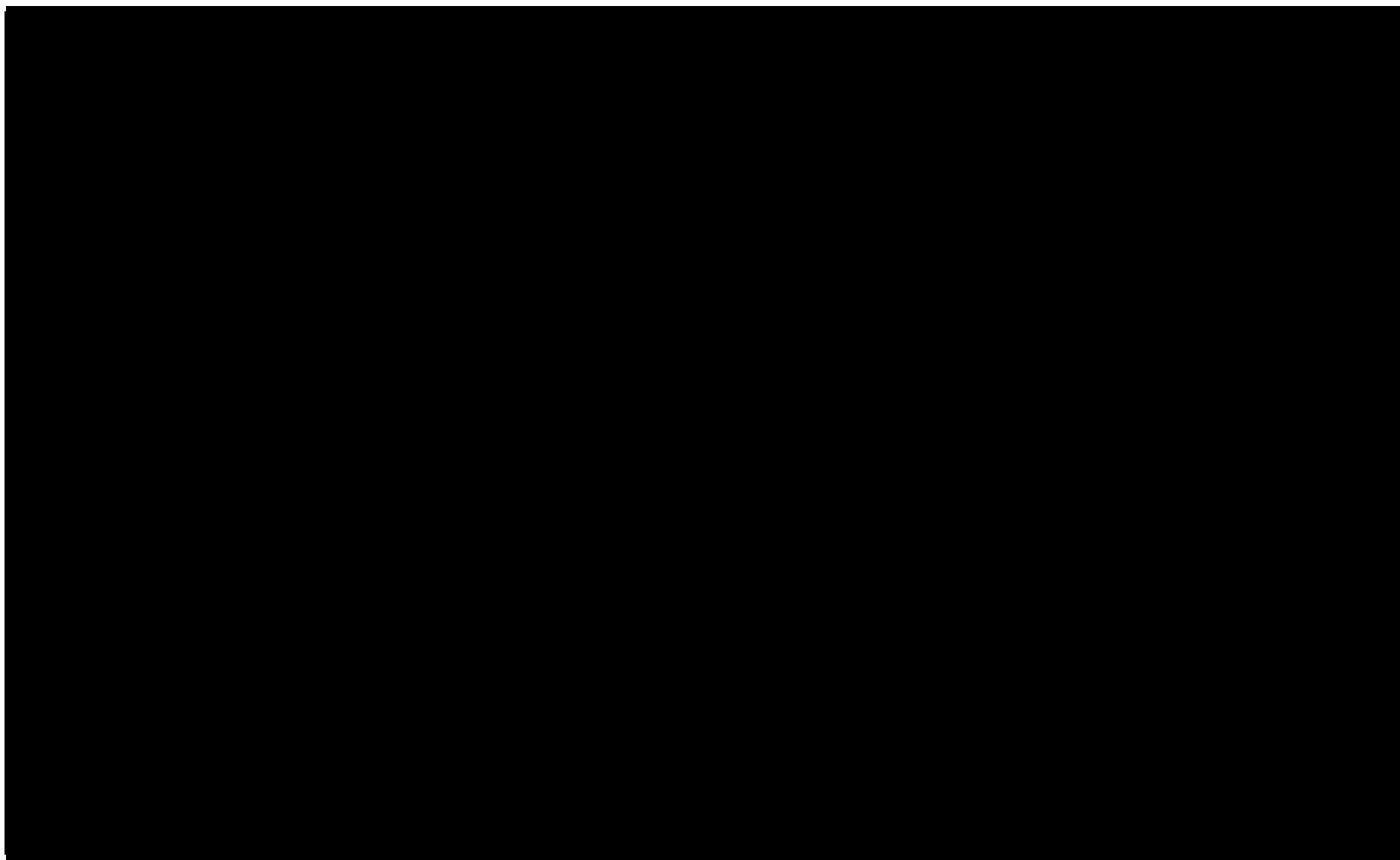


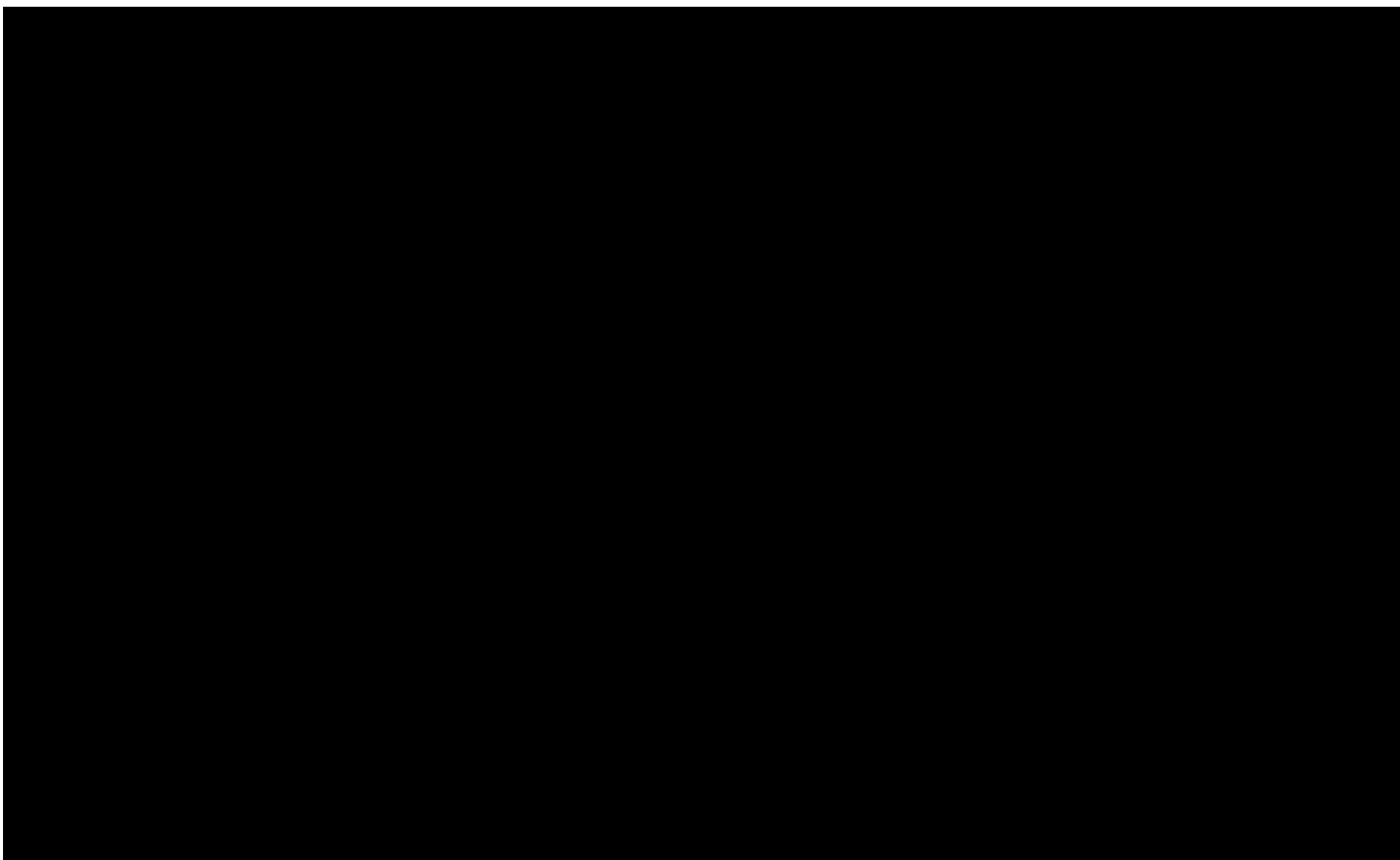


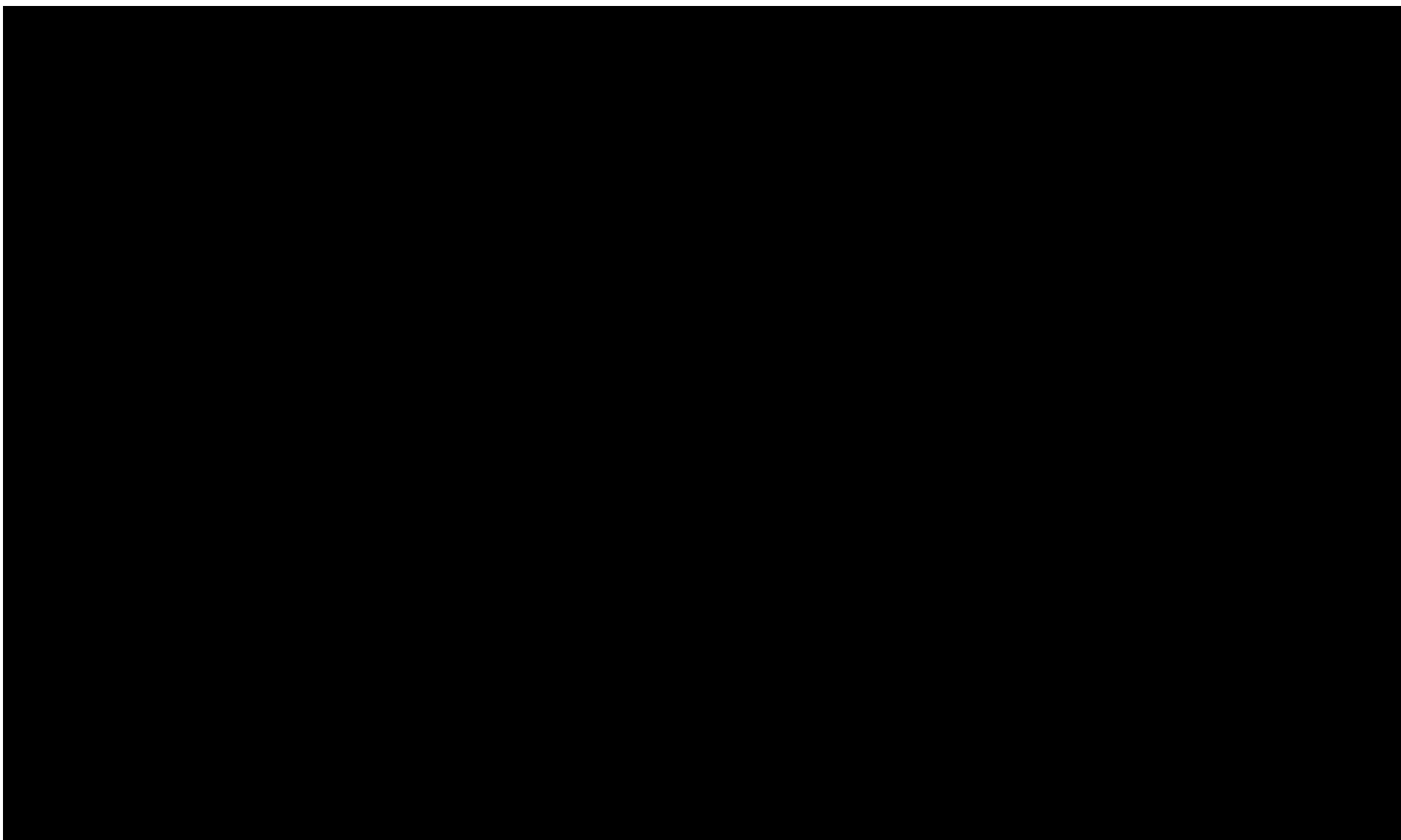


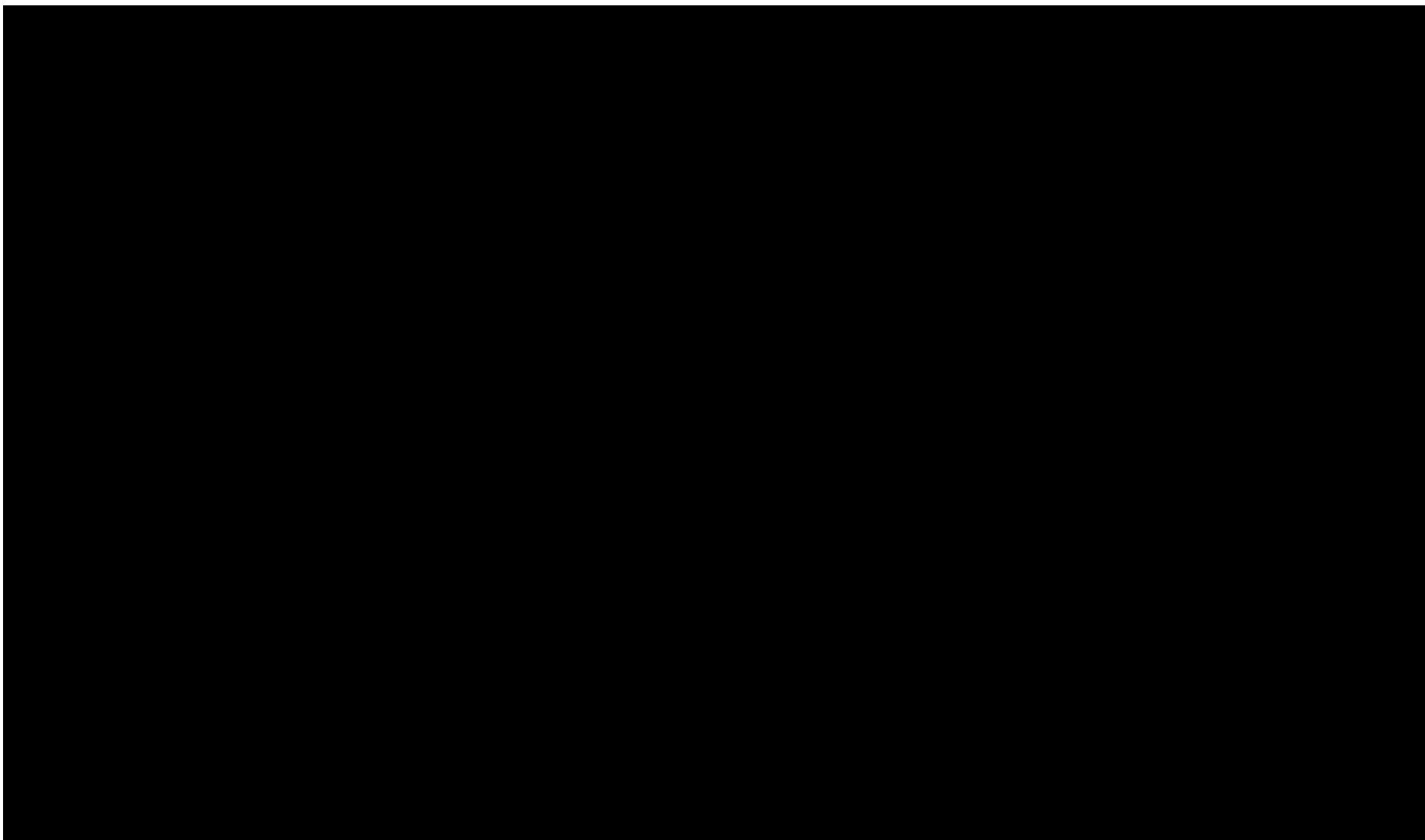


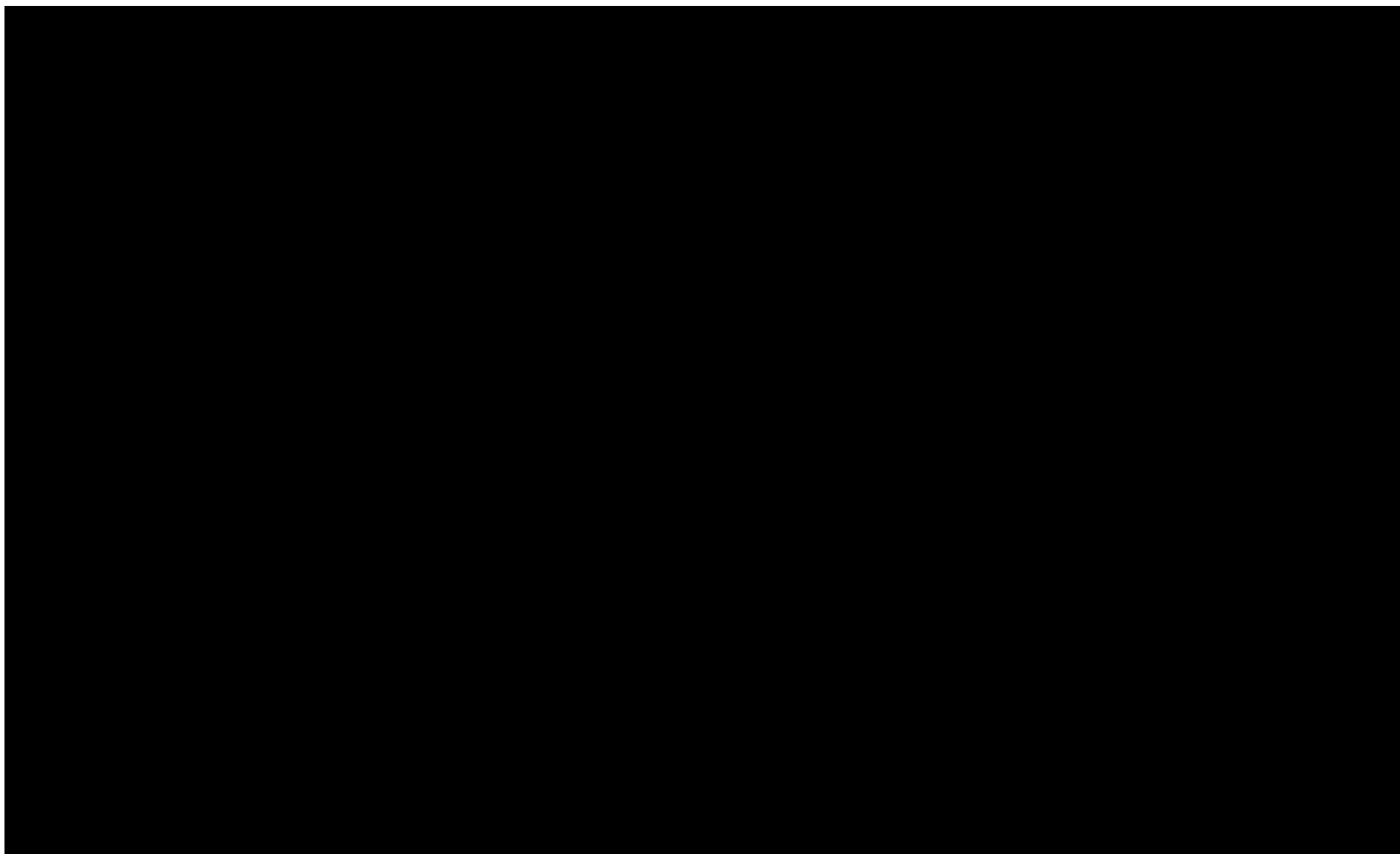


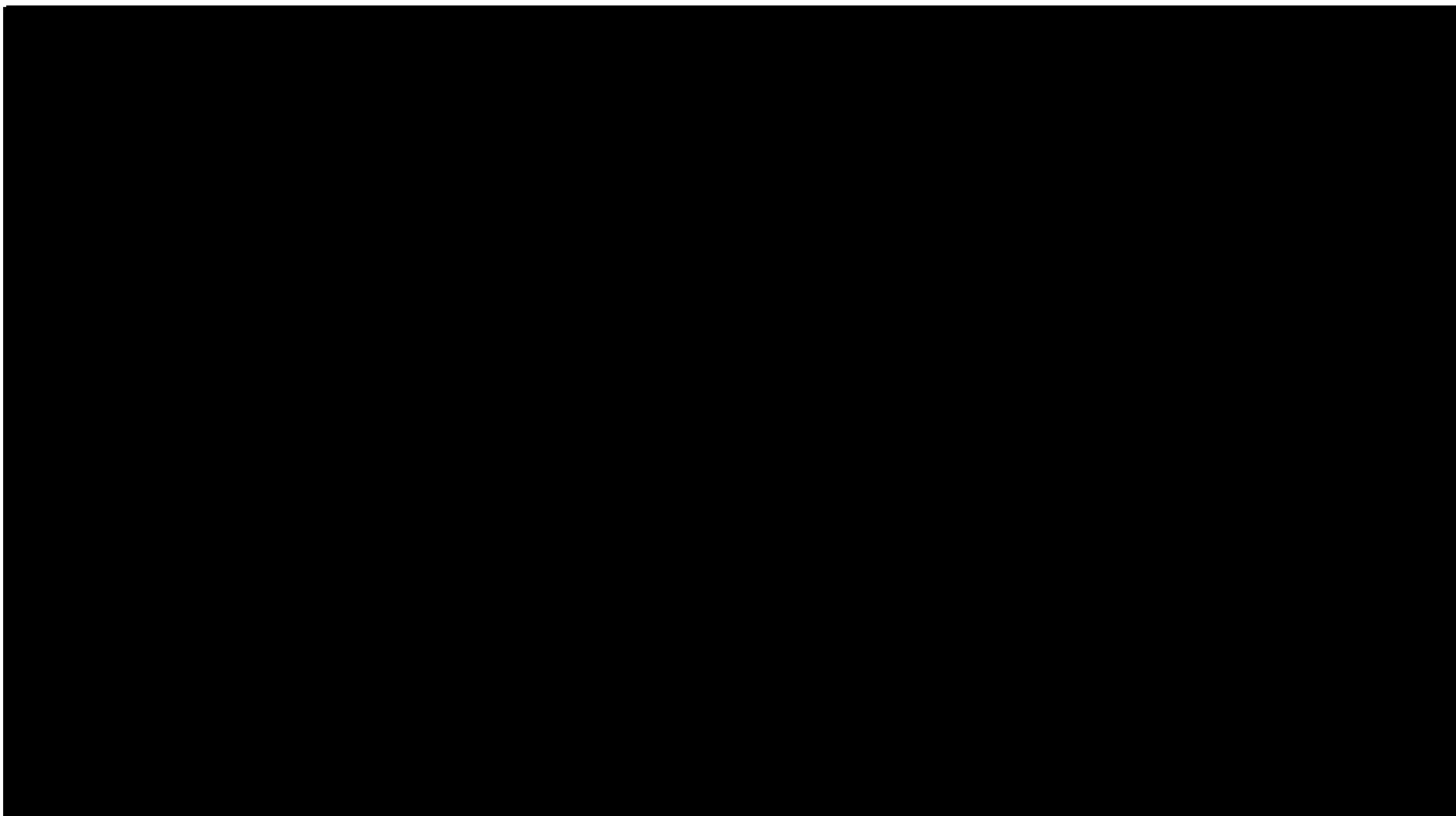


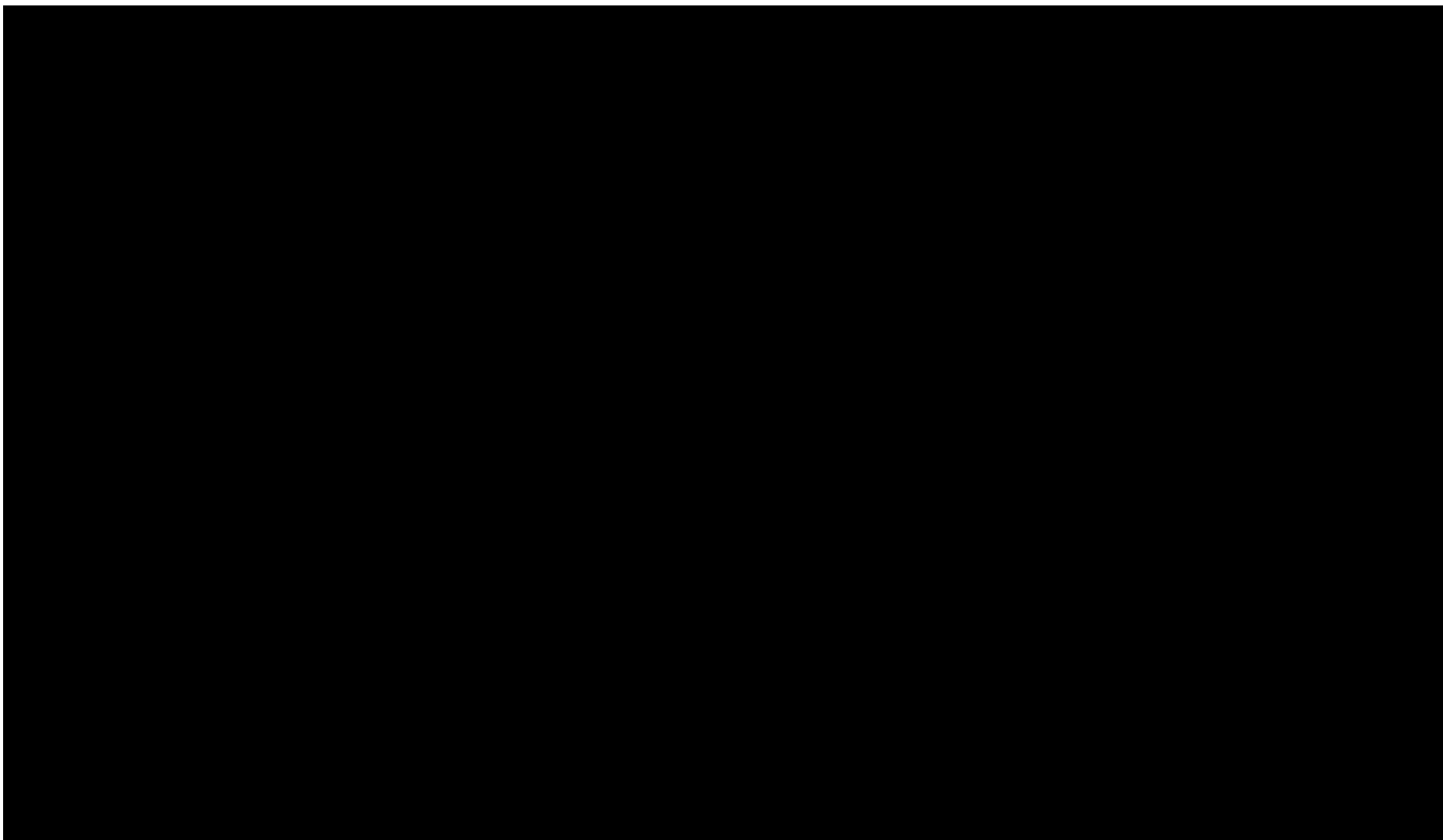


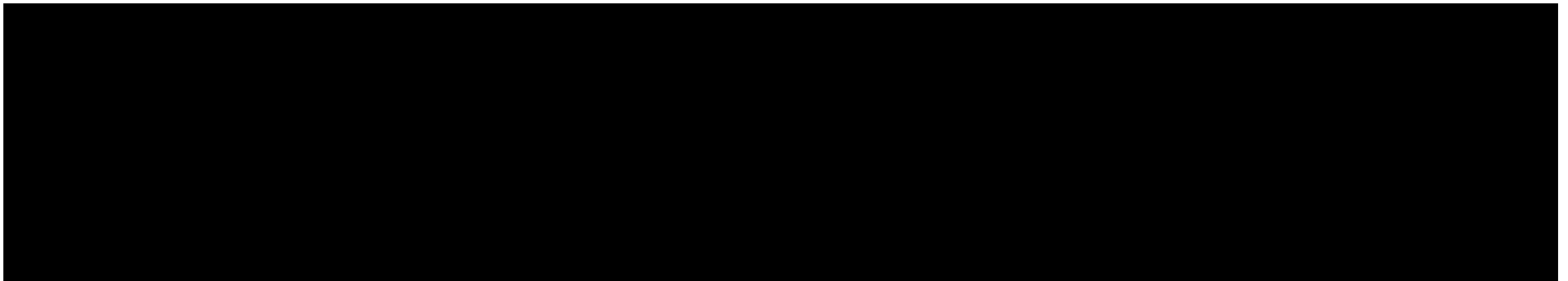
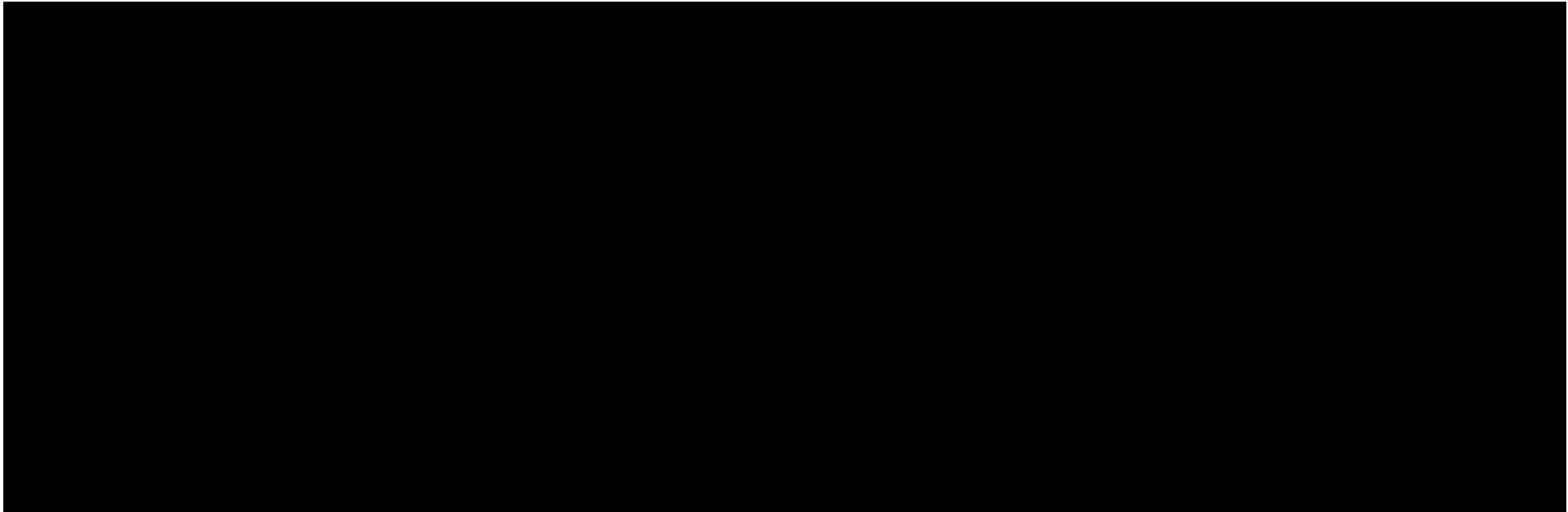


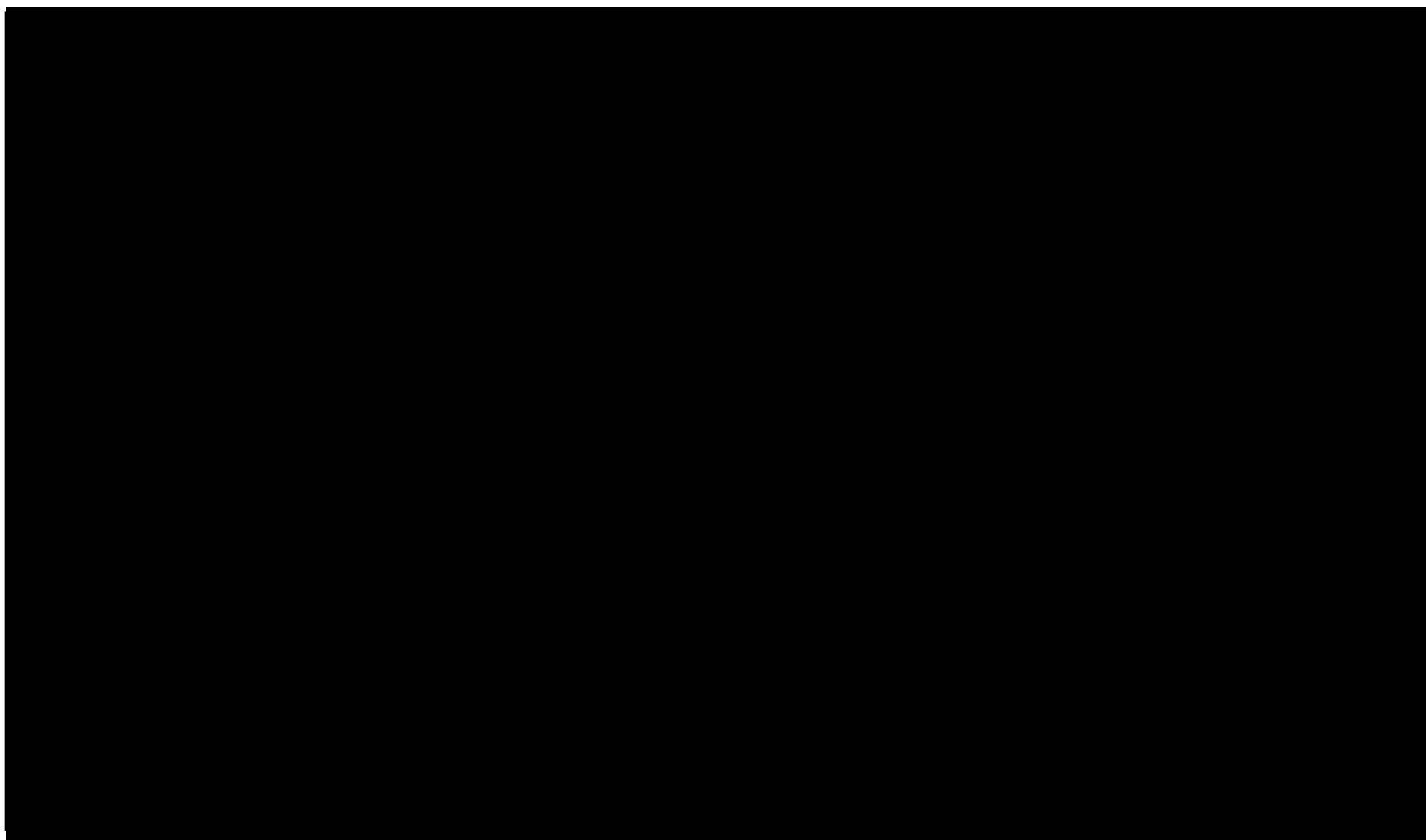


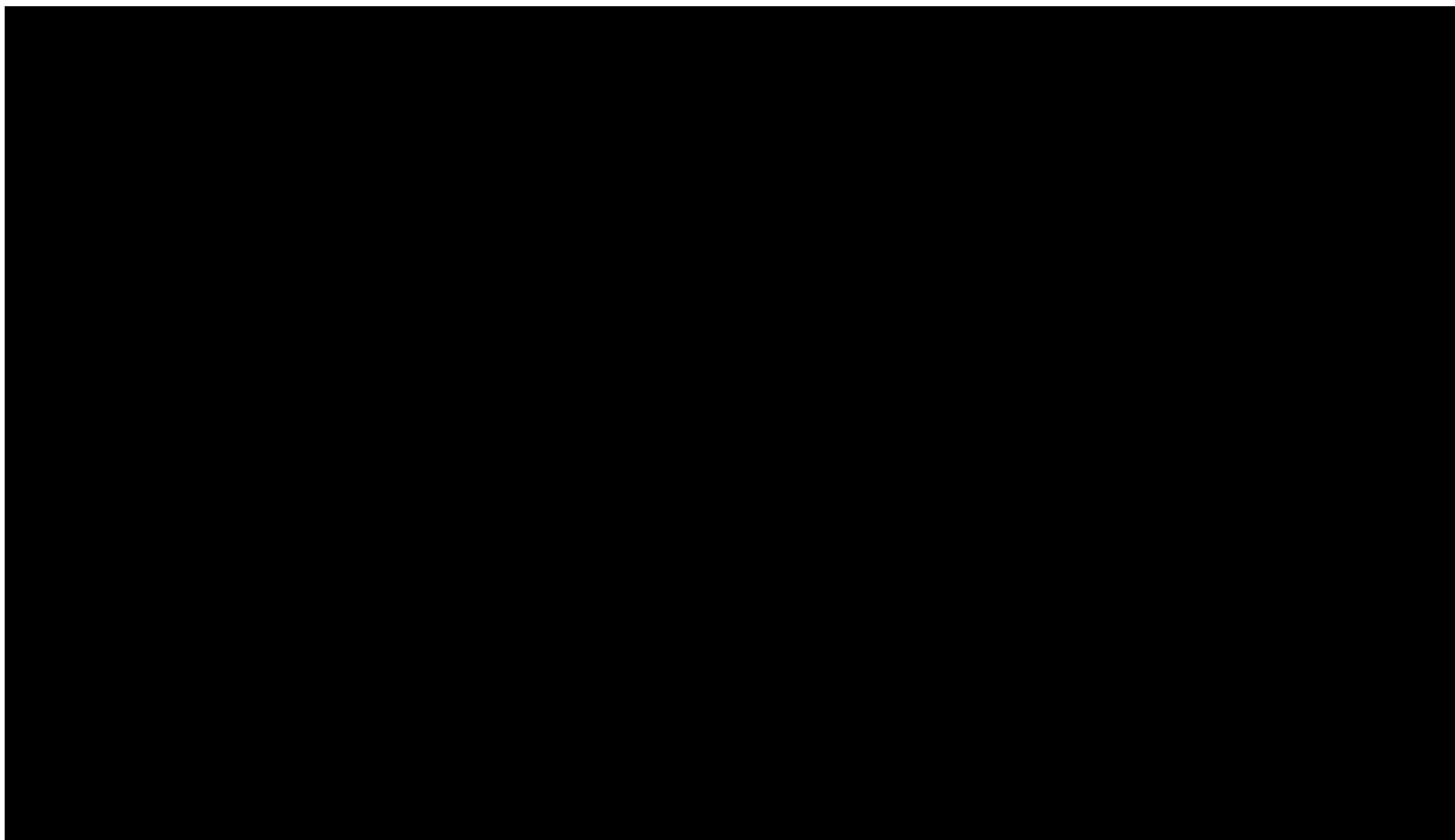


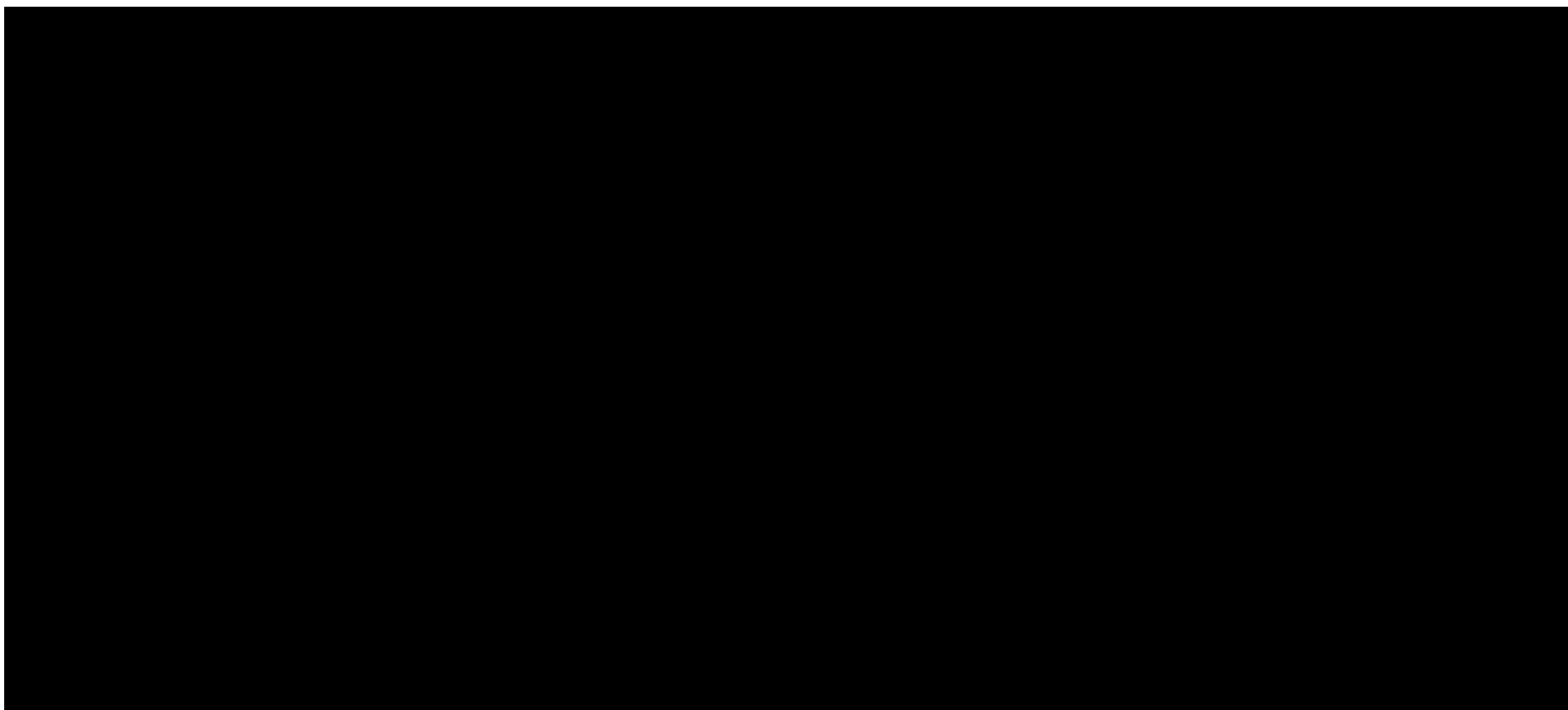












18.17. Skale oceny jakości badań

Tabela 94.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 95.
Skala AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak Nie
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Tak Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak Nie Nie ma zastosowania

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Odpowiedź
12	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak Nie Nie ma zastosowania
13	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak Nie
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak Nie
15	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak Nie Nie ma zastosowania
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 96.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 97.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 98.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

18.19. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 101.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 6-10.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 6,8,10.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 5.4, 4.4, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9 i 18.11.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6, 5.6, 4.6 i 18.16.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 18.15.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 18.15.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 18.15.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 18.15.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 18.15.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 18.15.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 18.15.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 18.15.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 6-10.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 14.

19. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	27
Tabela 2. Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych	35
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>DESTINY-Breast01</i> oraz <i>DESTINY-Breast03</i>.....	38
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>DESTINY-Breast03</i> wg zaleceń Cochrane	50
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	52
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	57
Tabela 7. [REDACTED]	64
Tabela 8. [REDACTED]	64
Tabela 9. [REDACTED]	67
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego	71
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	78
Tabela 12. [REDACTED]	90
Tabela 13. [REDACTED]	91
Tabela 14. [REDACTED]	93

Tabela 15.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	95
Tabela 16.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	99
Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby		105
Tabela 18. Wskaźnik PFS		106
Tabela 19. Czas przeżycia całkowitego		108
Tabela 20. Wskaźnik OS – ocena wg BIRC		109
Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie		111
Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od występowania przerzutów mózgu w momencie włączenia do badania		113
Tabela 23. Częstość występowania wewnątrzczaszkowej ogólnej odpowiedzi na leczenie według BICR przy zastosowaniu RECIST 1.1		116
Tabela 24. Czas trwania odpowiedzi na leczenie		117
Tabela 25. Częstość występowania zmniejszenia rozmiaru guza		118
Tabela 26. Zmiana wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia względem wartości początkowych		120
Tabela 27. Czas do pogorszenia jakości życia		122
Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie		125
Tabela 29. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie		126
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie		126
Tabela 31. Odpowiedź na leczenie trwająca ≥6 miesięcy		127
Tabela 32. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby		128
Tabela 33. Czas przeżycia całkowitego		129

Tabela 34. Wskaźnik DCR	131
Tabela 35. Wskaźnik CBR	131
Tabela 36. Częstość występowania zmniejszenia rozmiaru guza	132
.....	133
.....	134
.....	135
.....	135
.....	136
.....	136
.....	137
.....	138
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowana czasem leczenia.....	141
Tabela 46. Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych	143
Tabela 47. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	145
Tabela 48. Częstość występowania działań niepożądanych	147
Tabela 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia	153
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia.....	155
Tabela 51. Czas do przerwania leczenia	160
Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu	162

[Redacted content]

Tabela 85. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy256

Tabela 86. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2260

Tabela 87. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów284






[Redacted content]

Tabela 94. Kryteria Cook.....322

Tabela 95. Skala AMSTAR 2.....322

Tabela 96. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	323
Tabela 97. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	324
Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	325
Tabela 99. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	327
Tabela 100. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	327
Tabela 101. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	328

20. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	31
Rysunek 2. 	59
Rysunek 3. 	81
Rysunek 4. 	84
Rysunek 5. 	86
Rysunek 6. 	87
Rysunek 7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR.....	104
Rysunek 8. Czas przeżycia całkowitego.....	107
Rysunek 9. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	128
Rysunek 10. Czas przeżycia całkowitego.....	130

21. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, MAHTA, Warszawa 2021 r.– analiza kliniczna
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
Blum 2001	Blum J., Dieras V., Mucci Lo Russo P., i in., Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients, ACS Journals. 2001, 92 (7): 1759-1768
Cameron 2008	Cameron D., Casey M.A., Press M.F. i in., A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Research and Treatment, 2008, 112, 533-543.
Cameron 2010	Cameron D., Casey M., Oliva C. i in., Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist. 2010;15(9):924-34.
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CRD 2009	<i>Systematic review: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf (data dostępu: 7.02.2022 r.)
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 12.01.2021 r.)
Delgado 2021	Delgado A., Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer, Am J Cancer Res. 2021; 11(4):1121-1131
Diels 2020	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in., Adjusted treatment COMPARisons between guSelkumab and uStekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis, Br J Dermatol. 2020, 183 (2): 276-284
EMA 2020	CHMP assessment report: Enhertu, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 7.02.2022 r.)
EMA 2022	CHMP assessment report: Enhertu, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 21.11.2022 r.)
FDA 2018	FDA 2018: Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, 2018, 1-19
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu 19.08.2021 r.)
Fumoleau 2004	Fumoleau .P, Largillier R., Clippe C. I in., Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2004 ;40(4):536-42.
Geyer 2006	Geyer C., Forster J., Lindquist D. i in., Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer, N Engl J Med, 2006; 355:2733-2743

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Higgins 2011	Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. i in., Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> . 2011;343:d5928.
Higgins 2019	Higgins J.P., López-López J.A., Becker B.J. i in., Synthesising quantitative evidence in systematic reviews of complex health interventions. <i>BMJ Glob Health</i> . 2019;4(Suppl 1):e000858.
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1, The Cochrane Collaboration 2020, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 12.01.2021 r.)
Hutton 2015	Hutton B., Salanti G., Caldwell D.M., The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. <i>Ann Intern Med</i> . 2015;162(11):777-84.
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Khakoo 2015	Khakoo S., Georgiou A., Chau I. i in., Clinical trial end points relevant to patients and society for rare cancers, <i>Clinical Investigation</i> 2015, 5. 599-612
Kilickap 2018	Kilickap S., Demirci U., Karadurmus N. i in., <i>Endpoints in oncology clinical trials</i> , <i>J BUON</i> . 2018, 23(7):1-6
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Kotani 2021	Kotani D., Shitara K. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2-positive gastric cancer. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> . 2021, 13: 1–9
Pazdur 2008	Pazdur R., Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials, <i>The Oncologist</i> 2008, 13 (suppl 2): 19-21
Phillippo 2018	Phillippo D.M., Ades A.E., Dias S., i in., Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal, <i>Medical Decision Making</i> , 2018, 38(2) 200–211.
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Rozporządzenie MZ	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
Sargent 2017	Sargent D. J., Shi Q., Flowers C. R. i in., <i>The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project</i> , <i>Oncologist</i> 2017, 22 (12): 1415-1418
Saura 2020	Saura, C., et al., <i>Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial</i> . <i>J. Clin. Oncol.</i> , 2020. 38(27): p. 3138.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Saura 2021	Saura C., Modi S., Krop I., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01), <i>Annals of Oncology</i> , 2021, 32(5):485
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017; 358: j4008.
Signorovitch 2012	Signorovitch J.E., Sikirica V., Erder M.H., i in., Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research, <i>VALUE IN HEALTH</i> , 2012, 15, 940–947.
Sim 2019	Sim S.H., Park I.H., Jung K.H. i in., Randomised Phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in patients with HER2+ metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16). <i>Br J Cancer</i> , 2019, 121, 985–990.
Unicancer 2016	MBC2018-10: EPIDEMIO-STRATEGY & MEDICAL ECONOMICS (ESME) Research Program - “Academic Real-World Data Platform” Metastatic Breast Cancer, in Analysis Research Project, https://cddf.org/files/2016/07/10-Coralie-Courtinard-ESME-Data-Platform_CDDF-Wokrshop-RWD-06-Jul-2016.pdf (data dostępu: 7.02.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Władysiuł 2014	Władysiuł M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138–145
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Adams 2021	Adams E., Wildiers H., Neven P., Punie K., Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibodydrug conjugates in the breast cancer treatment landscape, <i>ESMO Open</i> . 2021 Jul 2;6(4):100204
Bartsch 2020	Bartsch R., Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2020 Sep;29(9):901-910
Hackshaw 2020	Hackshaw M., Danysh H., Singh J., Ritchey M., Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer, <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2020 Aug;183(1):23-39
Indini 2021	Indini A., Rijavec E., Grossi F., Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors., <i>Int J Mol Sci</i> . 2021 Apr 30;22(9):4774
Nguyen 2021	Nguyen X., Hooper M., Borlagdan J.P. i in., A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2021;55(11):1410-1418
Publikacje włączone do analizy (porównanie bezpośrednie)	
Cortés 2022	Cortés J., Kim S.B., Chung W.P. i in., <i>DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer</i> . <i>N Engl J Med</i> . 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
ab. Cortés 2021	Cortés J., Kim S., Chung W. i in., LBA1 -Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study, <i>Annals of Oncology</i> . 2021 32 (suppl_5): S1283-S1346
Cortés 2021	Cortés J., Kim S., Chung W. i in., Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T DM1) in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: Results of the Randomized, Phase 3 Study DESTINY-Breast03 , <i>ESMO Congress 2021</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Hurvitz 2021	Hurvitz S.A., Kim S.B., Chung W.P. i in., Trastuzumab Deruxtecan (T DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T DM1) in Patients WithHER2+ Metastatic Breast Cancer: Subgroup Analyses From the Randomized Phase 3 Study DESTINY-Breast03 , San Antonio Breast Cancer Symposium, grudzień 7-10, 2021
Jerusalem 2020	Jerusalem G., Park Y.H., Yamashita T. i in., CNS metastases in HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab deruxtecan: DESTINY-Breast01 subgroup analyses, Annals of Oncology (2020) 31 Supplement 2 (S63-S64)
Jerusalem 2021	Jerusalem G.H.M., Park Y.H., Yamashita T., i in., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases: A subgroup analysis of the DESTINY-Breast01 trial, Journal of Clinical Oncology (2021) 39:15
Modi 2020a	Modi S., Andre F., Krop I.E., i in., Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINYBreast01 subgroup analysis, Journal of Clinical Oncology (2020) 38:15
Modi 2020	Modi S., Saura C., Yamashita T., i in., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer, N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610-621
Saura 2021	Saura C., Modi S., Krop I. i in., Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01), poster konferencyjny przedstawiony na corocznym spotkaniu European Society for Medical Oncology (ESMO) w 2021r.; wrzesień 16-21, 2021.
Diéras 2017	Diéras V, Miles D, Verma S, i in., Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(6):732–42.
Verma 2012	Verma S, Miles D, Gianni L, i in., Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783–91.
Blum 2001	Blum J.L., Dieras V., Mucci Lo Russo P. i in., <i>Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients.</i> Cancer, 2001; 92(7): 1759-68
Fumoleau 2004	Fumoleau P., Largillier R., Clippe C. i in., <i>Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer.</i> Eur J Cancer, 2004; 40(4): 536-42
Cameron 2008	Cameron D., Casey M., Press M. i in., <i>A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses.</i> Breast Cancer Res Treat, 2008; 112(3): 533-43
Cameron 2010	Cameron D., Casey M., Oliva C. i in., <i>Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial.</i> Oncologist, 2010; 15(9): 924-34
Sim 2019	Sim S.H., Park S.H., Jung K.H. i in., <i>Randomised Phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in patients with HER2+ metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16).</i> British Journal of Cancer, 2019; 121(12): 985-990
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 09.08.2021 r.)
ChPL Enhertu®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.11.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2021	FDA, Highlights Of Prescribing Information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011lbl.pdf (data dostępu: 09.08.2021 r.)
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 09.08.2021 r.)