



IGNORANTIA NOCET

# Tukysa<sup>®</sup> (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:  
Seagen B.V.

Warszawa, 03.02.2023 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszeko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszeko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszeko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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 03.02.2023 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.70.2022.KO.3. Pierwotnie analiza została zakończona 29 lipca 2022 r.

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 Seagen B.V., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>10</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania .....	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	23
3.6. Badania włączone .....	25
3.6.1. Opracowania wtórne .....	28
3.6.2. Badania pierwotne .....	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	38
3.7. Ekstrakcja danych.....	39
3.8. Ocena jakości informacji .....	39
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	42
<b>4. [REDACTED]</b>	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

---



---

5.5. Ocena jakości życia .....	106
<b>6. Ocena skuteczności TUK+TRA+KAP względem PLC+TRA+KAP w chorobie wewnątrzczaszkowej na podstawie randomizowanego badania <i>HER2CLIMB</i> 109</b>	
6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym .....	109
6.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym .....	109
6.1.2. Wskaźnik CNS-PFS .....	112
6.2. Przeżycie całkowite .....	113
6.2.1. Czas przeżycia całkowitego .....	113
6.2.2. Wskaźnik OS .....	115
6.3. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie .....	116
6.4. Czas do wtórnej progresji .....	120
<b>7. Długoterminowa ocena skuteczności TUK+TRA+KAP na podstawie przedłużenia badania <i>HER2CLIMB</i> .....</b>	<b>122</b>
7.1. PFS .....	123
7.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....	123
7.1.2. Wskaźnik PFS .....	123
7.2. Przeżycie całkowite .....	124
7.2.1. Czas przeżycia całkowitego .....	124
7.2.2. Wskaźnik OS .....	124






---

---

<b>9. Ocena bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP vs PLC+TRA+KAP na podstawie randomizowanego badania <i>HER2CLIMB</i>.....</b>	<b>132</b>
9.1. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia .....	133
9.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	135
9.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	137
9.4. TEAE prowadzące do przerwania leczenia .....	146
9.5. TEAE prowadzące do modyfikacji lub wstrzymania dawki.....	149
<b>10. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP na podstawie przedłużenia badania <i>HER2CLIMB</i>.....</b>	<b>153</b>
10.1. Zgon z powodu TEAE .....	154
10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	154
10.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	154
10.4. TEAE prowadzące do przerwania leczenia .....	156
<b>11. Porównanie bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP względem zidentyfikowanych komparatorów.....</b>	<b>157</b>
<b>12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>160</b>
<b>13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>161</b>
13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	161







---

---

13.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>RMP 2021</i> .....	167
13.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	170
13.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	172
<b>14. Ograniczenia.....</b>	<b>173</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>175</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>180</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>184</b>
17.1. Wyniki PFS badania <i>HER2CLIMB</i> dla poszczególnych podgrup chorych.....	184
17.2. Wyniki OS badania <i>HER2CLIMB</i> dla poszczególnych podgrup chorych .....	186
17.3. Wyniki jakości życia dla poszczególnych domen według kwestionariusza EQ-5D-5L dla chorych ogółem .....	187
17.4. Wyniki jakości życia dla poszczególnych domen według kwestionariusza EQ-5D-5L dla chorych z przerzutami do mózgu .....	188
17.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	189
17.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie .....	192
	
	
	
	
	
17.10. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	225
17.11. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy...	226
17.12. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2) .....	229

---

---

17.13.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	231
17.13.1.	Badanie <i>HER2CLIMB</i> .....	231
17.13.2.	Badanie <i>301</i> .....	238
17.13.3.	Badanie <i>Cameron 2008</i> .....	241
17.13.4.	Badanie <i>CEREBEL</i> .....	246
17.13.5.	Badanie <i>ELTOP</i> .....	250
17.13.6.	Badanie <i>EMILIA</i> .....	252
17.13.7.	Badanie <i>GBG26</i> .....	255
17.13.8.	Badanie <i>Yuan 2019</i> .....	258
17.14.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie .....	261
		
		
		
		
		
		
17.18.	Skale oceny jakości badań .....	297
17.19.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....	304
17.20.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	305
<b>18.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>307</b>
<b>19.</b>	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>312</b>

---



---

<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>313</b>
------------------------------	------------

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABE	abemacyklib
AFA	afatinib
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATE	atezolizumab
BEW	bewacizumab
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – zaślepiona należna centralna komisja
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> – azot mocznikowy we krwi
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – wskaźnik korzyści klinicznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CIX	ciksutumumab
CNS-PFS	ang. <i>Central Nervous System-Progression Free Survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CrIs	ang. <i>credible intervals</i> – przedziały prawdopodobieństwa
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
EBCC	ang. <i>European Breast Cancer Conference</i> – Europejska Konferencja Raka Piersi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>epithelial growth factor receptor</i> – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 5 Levels</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach na 5 poziomach
ER	receptor estrogenowy
ERI	eribulina
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
EWE	ewerolimus
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FE	ang. <i>fixed effects</i> – efekty stałe
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FUL	fulwestrant

Skrót	Rozwinięcie
GEM	gemcytabina
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IDMC	ang. <i>independent data monitoring committee</i> – niezależny komitet monitorujący dane
IHC	immunohistochemiczny
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – oraz międzynarodowy współczynnik znormalizowany
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
LAP	lapatynib
MAR	margetuksymab
mBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
MD	ang. <i>median deviation</i> – średnie odchylenie
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych 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
mITT	ang. <i>modified intent-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MUGA	ang. <i>multiple-gated acquisition scan</i> – bramkowana scyntygrafia zbioru krwi
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka
NER	neratynib
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
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
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

Skrót	Rozwinięcie
PAK	paklitaksel
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PgR	receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPE	ang. <i>palmoplantar erythrodysesthesia</i> – zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PYR	pyrotynib
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> – Jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>random effects</i> – efekty losowe
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SABCS	ang. <i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i> – konferencja nt. raka piersi w San Antonio
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
T-DXd	trastuzumab derukstekan
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TOP	topotekan
TRA	trastuzumab
TUK	tukatynib
URPLWMI B	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBRT	ang. <i>Whole Brain Radiation Therapy</i> – radioterapia całego mózgu
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
WIN	winorelbina

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Tukysa® (TUK, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. 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 6.2.

<p><b>POPULACJA</b></p>	<p>Tukatynib zgodnie z treścią <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)</i> jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.</p> <p>Lek Tukysa® ma być finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego: leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)</i>. Refundacja w ramach <i>Programu lekowego</i> umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Tukysa® zgodnie z zapisami programu lekowego obejmuje trzecią lub czwartą linię leczenia przerzutowego raka piersi, a drugą tylko w przypadku, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca anty-HER2. Podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniejszego leczenia 2 liniami anty-HER2.</p>
<p><b>INTERWENCJA</b></p>	<p>Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym Tukysa® należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>Zarówno najnowsze wytyczne europejskie <i>ESMO 2021</i>, jak i amerykańskie <i>NCCN 2022</i> wskazują terapię skojarzeniem tukatynibu, kapecytabiny i trastuzumabu jako jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w 3. linii leczenia HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, bądź w dalszych liniach, jeśli nie został wykorzystany w 3. linii. Dodatkowo <i>NCCN 2021</i> rekomenduje stosowanie schematu TUK+KAP+TRA w przypadku, jeśli chory był uprzednio leczony ≥1 schematem anty-HER2, a zostały u niego wykryte przerzuty mózgowo. Przerzuty do mózgu implikują zastosowanie ww. schematu lub trastuzumabu derukstekanu w II linii leczenia raka piersi według <i>ESMO 2021</i>.</p>
<p><b>KOMPARATOR</b></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 technologię alternatywną dla skojarzenia tukatynibu z kapecytabiną i trastuzumabem w rozpatrywanym wskazaniu tj. w leczeniu HER2 dodatniego</p>

	<p>miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w drugiej i kolejnych liniach leczenia wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skojarzenie lapatynib + kapecytabina;</li> <li>• kapecytabinę;</li> <li>• winorelbinę;</li> <li>• trastuzumab emtanzyny.</li> </ul>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Tukysa<sup>®</sup> (tukatynib), stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, raportowane będą m. in. następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m. in. zdarzenia niepożądane).</li> </ul> <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>METODYKA</p>	<p>Randomizowane badania kontrolowane oraz przeglądy systematyczne (w tym metaanalizy) porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>
<p>BADANIA</p>	<p>Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe badanie <i>HER2CLIMB</i> (publikacja <i>Murthy 2020</i>). W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy w poprzednich schematach poddawani byli leczeniu trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania <i>HER2CLIMB</i> przedstawione w publikacji <i>Lin 2020</i>, w której analizowano podgrupę chorych z przerzutami do mózgu, a także ocenę jakości życia przedstawioną w publikacji <i>Mueller 2021</i>. Wyniki badania <i>HER2CLIMB</i> zostały uzupełnione o dane przedstawione przez Wnioskodawcę. Mediana okresu obserwacji w badaniu <i>HER2CLIMB</i> wynosiła 14 miesięcy.</p> <p>Ponadto w ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z przedłużenia badania <i>HER2CLIMB</i> (publikacja <i>Curigliano 2021</i>) z datą odcięcia 8 lutego 2021 roku, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania).</p> <div data-bbox="507 1541 1396 1706" style="background-color: black; height: 74px; width: 100%;"></div> <div data-bbox="555 1733 948 1973" style="background-color: black; height: 107px; width: 246px; margin-left: 20px;"></div>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Porównanie bezpośrednie</p>

W badaniu *HER2CLIMB* mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego było o 46% niższe w grupie chorych leczonych TUK względem grupy kontrolnej (HR: 0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść tukatynibu.

W badaniu *HER2CLIMB* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca w grupie badanej oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Zastosowanie tukatynibu obniżyło o 68% ryzyko progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR: 0,32 (95% CI, 0,22; 0,48)).

W badaniu *HER2CLIMB* mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie badanej i 17,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 34% niższe w grupie leczonej TUK niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)).

Potwierdzona ORR według BICR wystąpiła u 40,6% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 22,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## BEZPIECZEŃSTWO

### Porównanie bezpośrednie

W badaniu *HER2CLIMB* ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia odnotowano wśród 25,7% chorych z ramienia TUK oraz 26,9% chorych z grupy przyjmującej placebo.

W badaniu *HER2CLIMB* zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 99,3% chorych w grupie badanej oraz u 97,0% chorych z grupy kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia wyniosła 55,2% u chorych z ramienia TUK oraz 48,7% wśród chorych z grupy PLC.

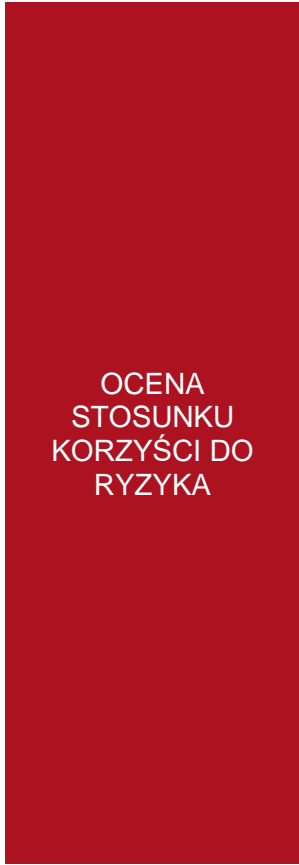
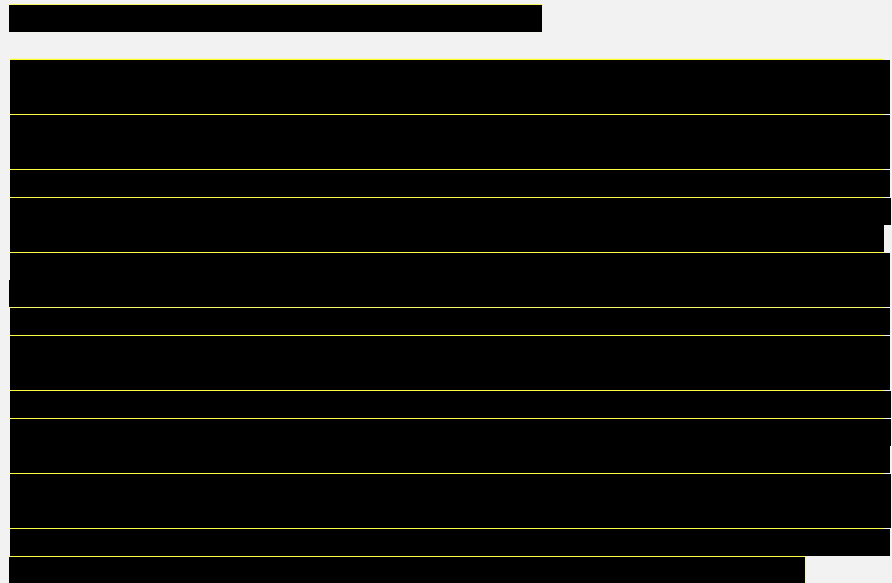
Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych w grupie otrzymującej tukatynib były: biegunka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie i wymioty, a większość zdarzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego obserwowanymi u chorych z grupy badanej były: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie.

Przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które powstały w trakcie leczenia było nieznacznie częstsze w grupie otrzymującej tukatynib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania stosowania tukatynibu u 5,7% chorych, a placebo u 3,0% chorych. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz biegunka były najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, doprowadzając do przerwania leczenia tukatynibem wśród 1% chorych w obydwu przypadkach. Przerwanie leczenia w grupie placebo dla tych zdarzeń zostało odnotowane wśród 0,5% chorych. Wśród pozostałych przyczyn przerwania leczenia należy wymienić





inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności oraz wymioty oraz hiperbilirubinemię oraz zwiększenie aktywności AspAT.



OCENA  
STOSUNKU  
KORZYŚCI DO  
RYZYKA

W badaniach wykazano, że korzyści z zastosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1 należy uznać za istotne klinicznie, ponieważ osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli czas wolny od progresji choroby, który było o 2,2 miesiąca dłuższy w grupie interwencji badanej niż w grupie PLC.

Ponadto, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy czas całkowitego przeżycia wykazuje klinicznie istotną poprawę o 4,5 miesiąca, pomimo tylko częściowo dojrzałych danych z ~30% zdarzeń w ramieniu tukatynibu. PFS u chorych z przerzutami do mózgu na początku badania również uległo poprawie o 2,2 miesiąca, zatem skuteczność leczenia z zastosowaniem tukatynibu wykazano także w tej populacji chorych. Znamiennej statystycznie poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi zarówno w populacji chorych ogółem, jak i chorych z przerzutami do mózgu.

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tukatynibem była możliwa do opanowania i dotyczyła głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z podawaniem tukatynibu i/lub kapecytabiny. Profil bezpieczeństwa nie uległ istotnym zmianom wraz z uaktualnionymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa oraz dłuższą medianą ekspozycji, dlatego bezpieczeństwo stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną należy uznać za akceptowalne.

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Tukysa® stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, oceniono jako korzystny.**



DODATKOWA  
OCENA  
BEZPIECZEŃSTWA

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia układu nerwowego.



## WNIOSKI

Analiza skuteczności tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. Analiza profilu bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania TUK w skojarzeniu z TRA+KAP 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 Tukysa® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu.

## 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 Tukysa® (TUK, tukatynib) w stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2-dodatniego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anti-HER2 jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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, zgodnej 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 jej 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

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, 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 Ovid),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ 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 ocenianej technologii medycznej 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 działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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 dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

## 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]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

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

W załączniku 17.18 przedstawiono wzory skal.

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych 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 populacji docelowej (rak piersi) oraz interwencji badanej (tukatynib). 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 deskryptory: 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 it – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library i Medline wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) 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 tukatynibu w leczeniu raka piersi, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji

---

w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 17.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 17.10.

### 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 włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi o	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>statusie HER2+, którzy otrzymali co najmniej dwa schematy leczenia anty-HER2 w przeszłości</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego leczenia chorych na raka piersi tukatynibem.</p>	
Interwencja	Tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona.
Komparatory <sup>2</sup>	<p>Jako komparatory wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LAP+KAP;</li> <li>⊗ T-DM1;</li> <li>⊗ KAP;</li> <li>⊗ WIN;</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	Niezgodny z założonymi
	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).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>⊗ przeżycie całkowite;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>3</sup> nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

<sup>4</sup> 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.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
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"> <li>⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>⊕ przeżycie całkowite;</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊕ jakość życia;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	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.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
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 271 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 73 publikacji;

- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 87 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

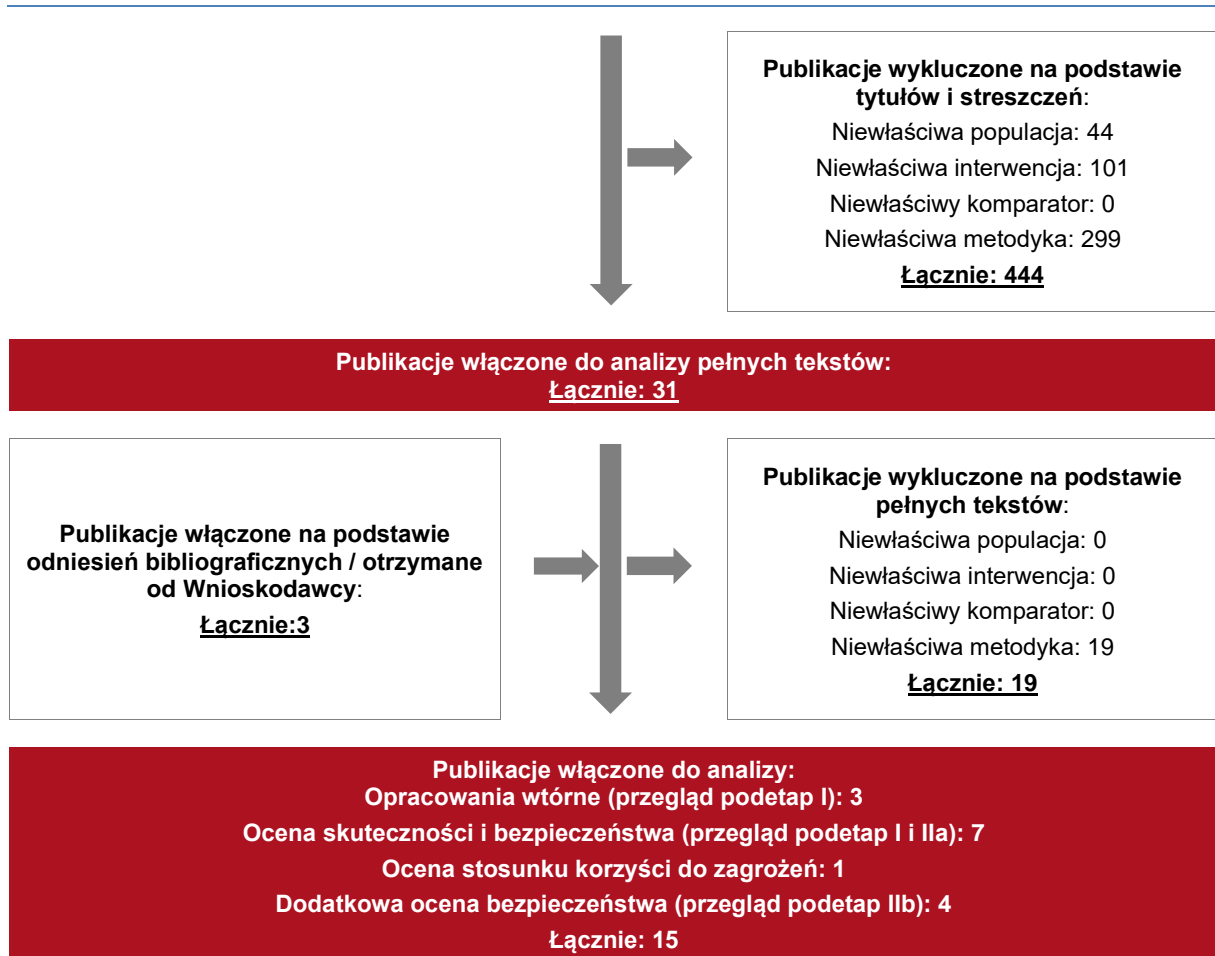
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik 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 17.14.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz



---

### 3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne: *DeBusk 2021*, *Simmons 2022*, *Zhang 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 *DeBusk 2021* oraz *Zhang 2021* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, a przegląd *Simmons 2022* do kategorii IB. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że przegląd *Simmons 2022* charakteryzuje się bardzo niską jakością, a przeglądy *DeBusk 2021* oraz *Zhang 2021* niską jakością.

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

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność schematu TUK+TRA+KAP w terapii HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi. Punktem wspólnym wszystkich przeglądów było badanie *HER2CLIMB*, w którym wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji o 46% w populacji z pierwszorzędnym punktem końcowym ( $n=480$ ,  $p<0,001$ ) oraz zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% w całej badanej populacji. Analizę profilu bezpieczeństwa uwzględniał jedynie przegląd *Zhang 2021* – podkreślano w nim ryzyko występowania leukopenii, neutropenii oraz zdarzeń związanych z mięśniem sercowym. Wymagane jest zatem ściśle monitorowanie tych jednostek chorobowych w kolejnych fazach badań. Kombinacja TUK+TRA+KAP pretenduje mimo wszystko do bycia wysoce skutecznym lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w 2. i kolejnych liniach leczenia raka piersi o dodatnim statusie HER2.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 17.11 i 17.12.

---

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe badanie *HER2CLIMB* (publikacja *Murthy 2020*). W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy w poprzednich schematach poddawani byli leczeniu trastuzumabem, pertuzumabem oraz trastuzumabem emtanzyną. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *HER2CLIMB* przedstawione w publikacji *Lin 2020*, w której analizowano podgrupę chorych z przerzutami do mózgu, a także ocenę jakości życia przedstawioną w publikacji *Mueller 2021*. Wyniki badania *HER2CLIMB* zostały uzupełnione o dane przedstawione przez Wnioskodawcę. Mediana okresu obserwacji w badaniu *HER2CLIMB* wynosiła 14 miesięcy.

Ponadto w ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z przedłużenia badania *HER2CLIMB* (publikacja *Curigliano 2021*) z datą odcięcia 8 lutego 2021 roku, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania).

Po zakończeniu badania głównego w etapie przedłużonym zniesione zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania *cross-over* i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej.

W tym miejscu należy także zwrócić uwagę na różnicę między zapisami programu lekowego oraz ChPL, w których podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej leczenia 2 liniami anty-HER2, a badaniem *HER2CLIMB*, w którym kryterium włączenia stanowiła wcześniejsza terapia trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1. W związku z tym chorzy uczestniczący w badaniu *HER2CLIMB* byli bardziej uprzednio przeleczeni niż chorzy kwalifikujący się do leczenia w praktyce klinicznej. Uwzględnienie w analizie badania *HER2CLIMB* reprezentuje zatem podejście konserwatywne.

Istnieje ponadto prawdopodobieństwo, iż do leczenia tukatynibem w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego mogliby się kwalifikować chorzy uprzednio nieleczeni pertuzumabem np. w ramach ścieżki terapeutycznej: trastuzumab + chemioterapia (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa) → trastuzumab emtanzyny w ramach I-linii leczenia choroby przerzutowej → tukatynib w ramach II linii leczenia choroby przerzutowej, co również nie jest spójne z kryterium włączenia, przyjętym w badaniu *HER2CLIMB*. Praktyka kliniczna

---

wskazuje jednak, że terapia skojarzona pertuzumab + trastuzumab + docetaxel stanowi standard w 1. linii leczenia przerzutowego raka piersi, co znajduje odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego [Pieńkowski 2017]. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, populacja chorych z nawrotem po leczeniu operacyjnym występującym w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia, wśród której nie stosuje się uprzedniego leczenia pertuzumabem jest stosunkowo niewielka (8-20% chorych HER2 dodatnich leczonych wcześniej neoadjuwantowo i/lub adjuwantowo i obecnie kwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego do leczenia przerzutowego raka piersi).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania HER2CLIMB została przedstawiona w załączniku, rozdział 17.13.

---

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<p><b>HER2CLIMB</b> (Murthy 2020, Lin 2020, Mueller 2021, Curigliano 2021)</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem, wielośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Skala Jadad: 5/5</p>	<p><b>Etap główny badania:</b> mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy;</p> <p><b>Etap przedłużony badania:</b> mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy.</p>	<p>Chorzy z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi leczeni wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną.</p>	<p><b>Populacja, dla której określano pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <p>Grupa badana (TUK+TRA+KAP) = 320</p> <p>Grupa kontrolna (TRA+KAP) = 160</p> <p><b>Populacja ITT*:</b></p> <p>Grupa badana (TUK+TRA+KAP) = 410</p> <p>Grupa kontrolna (TRA+KAP) = 202</p>	<p>Tukatynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni podawany dożylnie lub podskórnym) i kapecytabiną (2 000 mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. - 14 w ramach 21-dniowego cyklu).</p>	<p>Placebo w skojarzeniu z trastuzumabem (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni podawany dożylnie lub podskórnym) i kapecytabiną (2 000 mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu).</p>

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 17.13. Informację na temat sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W ramach analizy oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ OS;
- ⊕ PFS;
- ⊕ ORR;
- ⊕ DOR;
- ⊕ CBR;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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 wystąpienie 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.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *HER2CLIMB*.



**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych badania *HER2CLIMB***

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Całkowite przeżycie – OS	<b><i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i></b>	W badaniu <i>HER2CLIMB</i> całkowite przeżycie zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena OS w populacji ogółem stanowiła drugorzędowy punkt końcowy z korektą poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Ze względu na fakt, że celem leczenia nowotworów jest zazwyczaj wydłużenie czasu przeżycia, OS jest często określany jako złoty standard wśród punktów końcowych w badaniach klinicznych, dotyczących onkologii. OS jest punktem końcowym skoncentrowanym na chorym i cechuje go łatwość pomiaru, skończoność (ostatecznym punktem czasowym jest zgon), obiektywność oraz małe prawdopodobieństwo stronniczości badacza. Do wad OS należy zaliczyć potrzebę długotrwałej obserwacji, ograniczone zastosowanie w przypadku chorób o powolnym przebiegu i oczekiwanym długim czasie przeżycia. W takich przypadkach na OS może wpływać leczenie w kolejnych etapach, sekwencyjne stosowanie innych leków oraz leczenie krzyżowe, co utrudnia przypisanie punktu końcowego do określonej interwencji medycznej. Dodatkowo na OS mogą również wpływać zgony z przyczyn nienowotworowych (punkt końcowy jest definiowany często jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) Mimo tego, OS pozostaje preferowanym punktem końcowym w onkologicznych badaniach klinicznych [Delgado 2021, AoMS 2018, Kilickap 2018, Tinazzi 2013].</p> <p>OS jest uważany za najistotniejszy punkt końcowy w onkologicznych badaniach klinicznych. FDA uznała OS za powszechnie akceptowany miernik bezpośredniej korzyści z leczenia i preferowany punkt końcowy badań klinicznych III fazy [Fiteni 2014].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
Przeżycie wolne od progresji – PFS	<b><i>HER2CLIMB (Murthy 2020, Lin 2020)</i></b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (zdefiniowane jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby, ocenianej przez zaślepioną, należną centralną	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	PFS jest często wybieranym surogatowym punktem końcowym, ponieważ do uzyskania danych, które stają się dostępne na wczesnym etapie badania, potrzeba mniejszej liczby chorych [Delgado 2021, Władysiuk 2014]. Zaletą PFS jest również obiektywna ocena, na którą nie mają wpływu kolejne lub inne terapie oraz szybki czas uzyskania danych w porównaniu z OS.

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>komisję (BICR), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w populacji pierwszych 480 zrandomizowanych chorych (populacji objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby, ocenione przez zaślepioną, należną centralną komisję, wśród chorych, u których na początku leczenia występowały przerzuty do mózgu stanowiło drugorzędowy punkt końcowy z korektą poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez.</p> <p>CNS-PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby w mózgu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. CNS-PFS stanowiło eksploracyjny punkt końcowy (Lin 2020)</p>		<p>Ponadto PFS przyciąga większą uwagę jako klinicznie istotny punkt końcowy ze względu na możliwość oceny paradygmatów leczenia obejmujących terapie wieloetapowe. W przypadku gdy OS nie pozwala na ocenę krótkoterminowych, przyrostowych zmian, w przypadku PFS jest to możliwe. [Delgado 2021].</p> <p>Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018].</p> <p>Ponadto na PFS w mniejszym stopniu niż na OS wpływają zgony inne niż nowotworowe oraz terapie zastosowane po progresji choroby [Fiteni 2014, IQVIA 2021].</p> <p>PFS jest z tego względu częściej stosowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy niż OS w badaniach zaawansowanych postaci raka piersi [Kilickap 2018].</p> <p>Przeprowadzona wśród badań dla zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi metaanaliza sugeruje, iż PFS może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla OS w przerzutowym raku piersi, co mogłoby skrócić czas obserwacji oraz przyspieszyć ocenę efektów leczenia [Hirai 2020].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
<p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi – ORR</p>	<p><b>HER2CLIMB (Murthy 2020, Lin 2020)</b></p>	<p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) w badaniu <i>HER2CLIMB</i> zdefiniowano jako odsetek chorych z mierzalną chorobą na początku leczenia, u których odnotowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź ocenianą przez zaślepioną, należną centralną komisję. ORR stanowiło</p>	<p>Im większa częstość i im większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy, do którego zalet zalicza się możliwość oceny w badaniach bez grupy kontrolnej, a także brak wymagań dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu (w porównaniu do OS) [FDA 2018]. Mimo tego, iż OS stanowi korzystniejszy kliniczny punkt końcowy do pomiaru bezpośredniej korzyści klinicznej w badaniach onkologicznych, ORR pozostaje powszechnym zastępczym klinicznym punktem końcowym dla leków przeciwnowotworowych, których dopuszczenie do obrotu jest rozważane w trybie przyspieszonym [Delgado 2021 AoMS 2017, Kilickap 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>drugorzędowy punkt końcowy z korektą poziomu istotności uwzględniającej liczbę weryfikowanych hipotez.</p> <p>Potwierdzoną wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie oceniano jako zmianę w sumy średnic wszystkich docelowych zmian w mózgu oraz uwzględnienie zmian nowych i innych niż docelowe, przy zastosowaniu progów odpowiedzi i progresji RECIST 1.1. (Lin 2020).</p>		<p>Szczególną uwagę na ORR jako pierwszorzędowy klinicznie istotny punkt końcowy zwraca się również w badaniach jednoramiennych u chorych z opornymi na leczenie nowotworami i bez aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych [Delgado 2021, FDA 2018]. Obecnie ORR jest najbardziej przydatny w badaniach oceniających terapie neoadiuwantowe, zwłaszcza u chorych na raka piersi [Delgado 2021, Killick 2018].</p> <p>Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych</i> opublikowanych przez EMA w 2017 roku, wskazano, iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie [EMA 2017].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
<p><i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie – DOR</i></p>	<p><b>HER2CLIMB</b> (Dane od Wnioskodawcy CSR, Lin 2020)</p>	<p>Czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej, która została następnie potwierdzona) do udokumentowanej progresji choroby według RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej obiektywnej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do udokumentowanej wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. DOR</p>	<p>Im dłuższa mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie jest surogatowym punktem końcowym, istotnym w ocenie metod leczenia, które zapewniają trwałą odpowiedź i opóźniają postęp choroby, w przeciwieństwie do metod, które skutkują tymczasową remisją bez trwałych korzyści [Delgado 2021]</p> <p>Według FDA DOR ma znaczenie 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.</p>

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		stanowiło eksploracyjny punkt końcowy.		
Wskaźnik korzyści klinicznych – CBR	<b>HER2CLIMB (Dane od Wnioskodawcy CSR)</b>	Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR) definiowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli najlepszą ogólną odpowiedź CR lub PR lub SD utrzymujące się przez ≥6 miesięcy (tj. brak udokumentowanego PD lub zgonu w ciągu 6 miesięcy od daty randomizacji) oceniany przez BICR z zastosowaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) 1.1.	Im większa częstość występowania CBR, tym skuteczniejsze leczenie	Podobnie jak DCR ( <i>ang. disease control rate</i> ) CBR może być przydatny do szybkiej oceny aktywności przeciwnowotworowej i może dodatkowo uwzględniać stabilizację choroby [Delgado 2021]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Jakość życia	<b>HER2CLIMB (Mueller 2021)</b>	HRQoL oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Chorzy wypełniali kwestionariusz HRQoL przed podaniem leczenia w 1. dniu cyklu 1, co dwa cykle w trakcie dalszych cykli, co trzy cykle począwszy od cyklu 12 oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej każdego chorego po przerwaniu leczenia (niezależnie od liczby ukończonych cykli). Zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D-5L została oceniona na pięciowymiarowej skali (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajne problemy), obejmującej następujące zagadnienia: mobilność, zwykłe czynności, samoopieka, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Narzędzie EQ-5D-5L	<b>Kwestionariusz EQ-5D-5L:</b> Wyższy wynik wskazuje na niższą HRQoL.	Jakość życia, która jest punktem końcowym zorientowanym na chorego, nie jest często preferowaną opcją oceny skuteczności u chorych onkologicznych. QoL powinna być preferowana w badaniach oceniających korzystne działanie paliatywnych środków terapeutycznych lub środków, co do których uważa się, że mają podobny wpływ na toksyczność i QoL. Pomimo tego, stosuje się ją jako drugorzędowy punkt końcowy w onkologicznych badaniach klinicznych. QoL jest akceptowana jako punkt końcowy przez FDA, ponieważ wskazuje na korzyści kliniczne [Kilickap 2018]. Z drugiej strony, zwraca się uwagę na ograniczenia oceny jakości życia, wynikające z subiektywnego jej charakteru, niekompletności danych oraz braku standaryzacji oceny i raportowania [AoMS 2017, Fiteni 2014]. Minimalną istotną klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L dla populacji chorych na raka określono na poziomie 7 pkt [Pickard 2007]. Kwestionariusz EQ-5D-5L został zwalidowany w populacji chorych na raka piersi [Kimman 2009].

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zawiera również wizualną skalę analogową (EQ-VAS), w której oceniany jest ogólny stan zdrowia na pionowej skali w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia).</p> <p>Znaczące pogorszenie HRQoL zdefiniowano jako spadek wyniku EQ-VAS o 7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej.</p>		
<i>Bezpieczeństwo</i>	<b>HER2CLIMB (Murthy 2020)</b>	<p>Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych zgodnie z MedDRA, wersja 22.0, oraz NCI CTCAE, wersja 4.03). Zmiany parametrów życiowych i wyników badań laboratoryjnych oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregokolwiek z badanych leków lub placebo [protokół badania HER2CLIMB].</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 2017].</p>

Źródło: opracowanie własne

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- ⊕ 3 publikacje EMA [EMA EPAR 2021, ChPL Tukysa®, RMP 2021];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2021];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 1 badanie w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie przed rekrutacją chorych oraz 1 badanie mające na celu zapewnienie chorym dostępu do tukatynibu przed zatwierdzeniem go przez FDA. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 0.

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] 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 17.19);
- ⊕ z publikacji do badania *HER2CLIMB* w raporcie przedstawiono dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. dane dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 14 miesięcy. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊕ dodatkowo w raporcie przedstawiono dane z przedłużenia badania *HER2CLIMB* z datą odcięcia 8 lutego 2021 roku, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania). Po zakończeniu badania głównego w etapie przedłużonym zniesione zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania *cross-over* i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej;
- ⊕ z publikacji *Lin 2020* do badania *HER2CLIMB* nie odczytywano danych z wykresu przedstawionego w formie wyników dla poszczególnych chorych;
- ⊕ z publikacji *Mueller 2021* do badania *HER2CLIMB* nie odczytywano danych z wykresów ze względu na zbyt duże ryzyko błędu;
- ⊕ nie ekstrahowano dodatkowych danych dla badania *HER2CLIMB* z dokumentu *EMA EPAR 2021*, w którym dla analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane z datą odcięcia 29 maja 2020 roku po odślepieniu chorych i zastosowaniu procedury *cross-over*.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 17.18.



W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *HER2CLIMB* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *HER2CLIMB* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>HER2CLIMB</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorych randomizowano do grup w stosunku 2:1. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem stanu sprawności w skali ECOG (0 vs 1 pkt) i obecności lub braku przerzutów do mózgu oraz pochodzenia (Stany Zjednoczone, Kanada lub reszta świata).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Brak danych	Ryzyko niemożliwe do oszacowania
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie, badacz, personel ośrodka badawczego, personel zajmujący się organizacją badań klinicznych oraz personel ze strony sponsora (z wyjątkiem określonego wcześniej personelu ds. bezpieczeństwa) nie będzie miał dostępu do schematu randomizacji podczas badania, z wyjątkiem sytuacji nagłych.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie, dane dotyczące bezpieczeństwa będą monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego	Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>HER2CLIMB</i>	
(lub klasy punktów końcowych)		
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

### 3.9. 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). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>6</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) 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 częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

---

<sup>6</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczono 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.

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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<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.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

---

---

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---

[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]

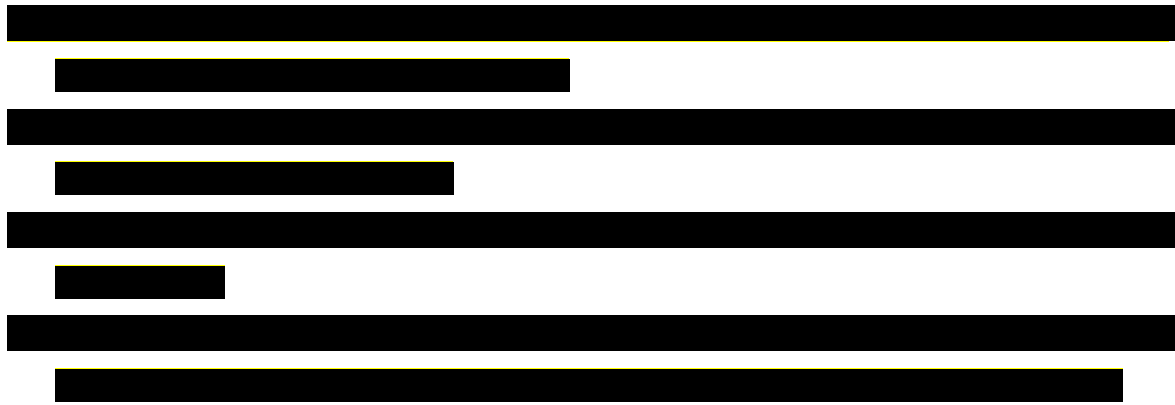
[Redacted text block]


[Redacted text block]

















---

[REDACTED]

[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]

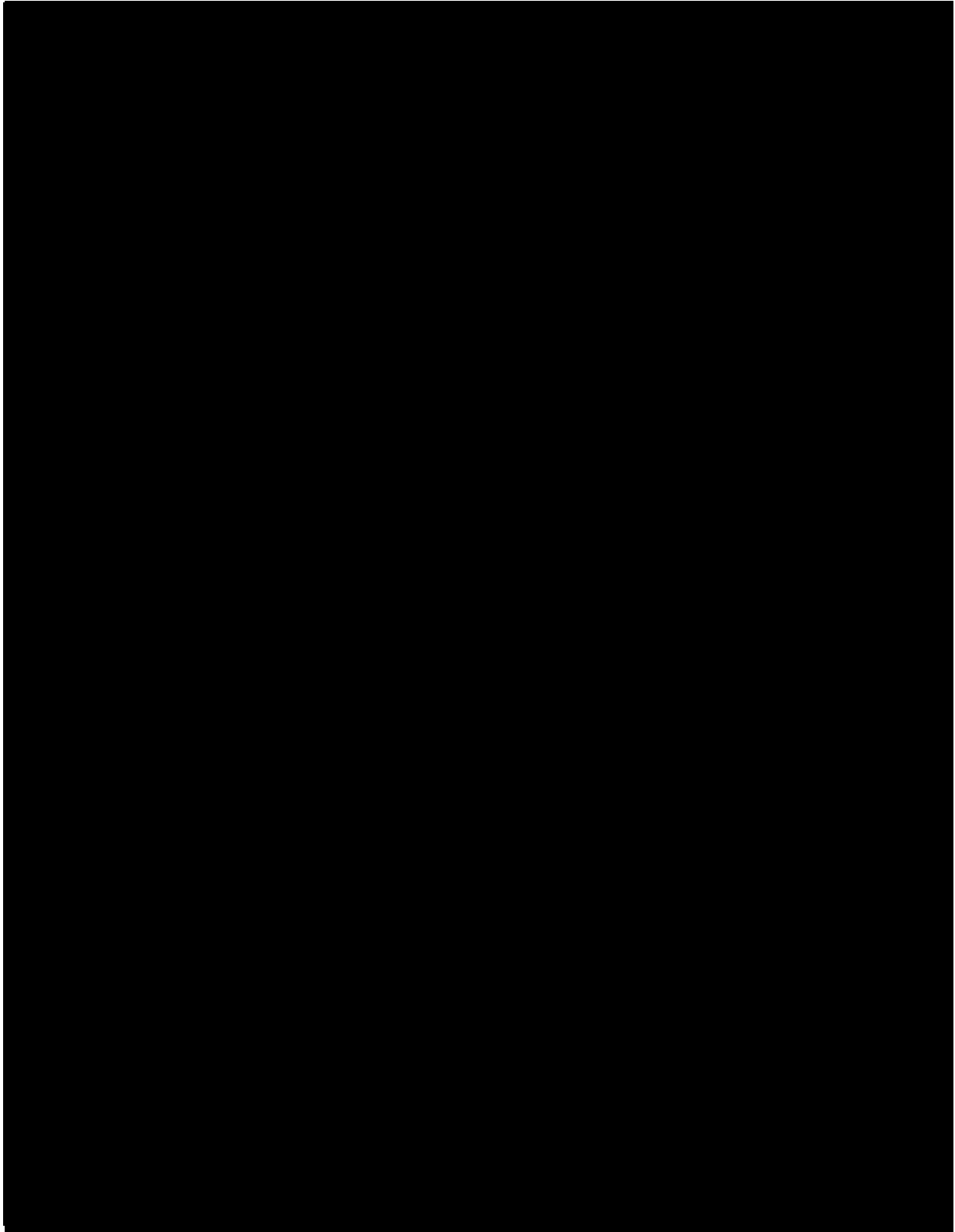
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

---

[Redacted text block]

---



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

---

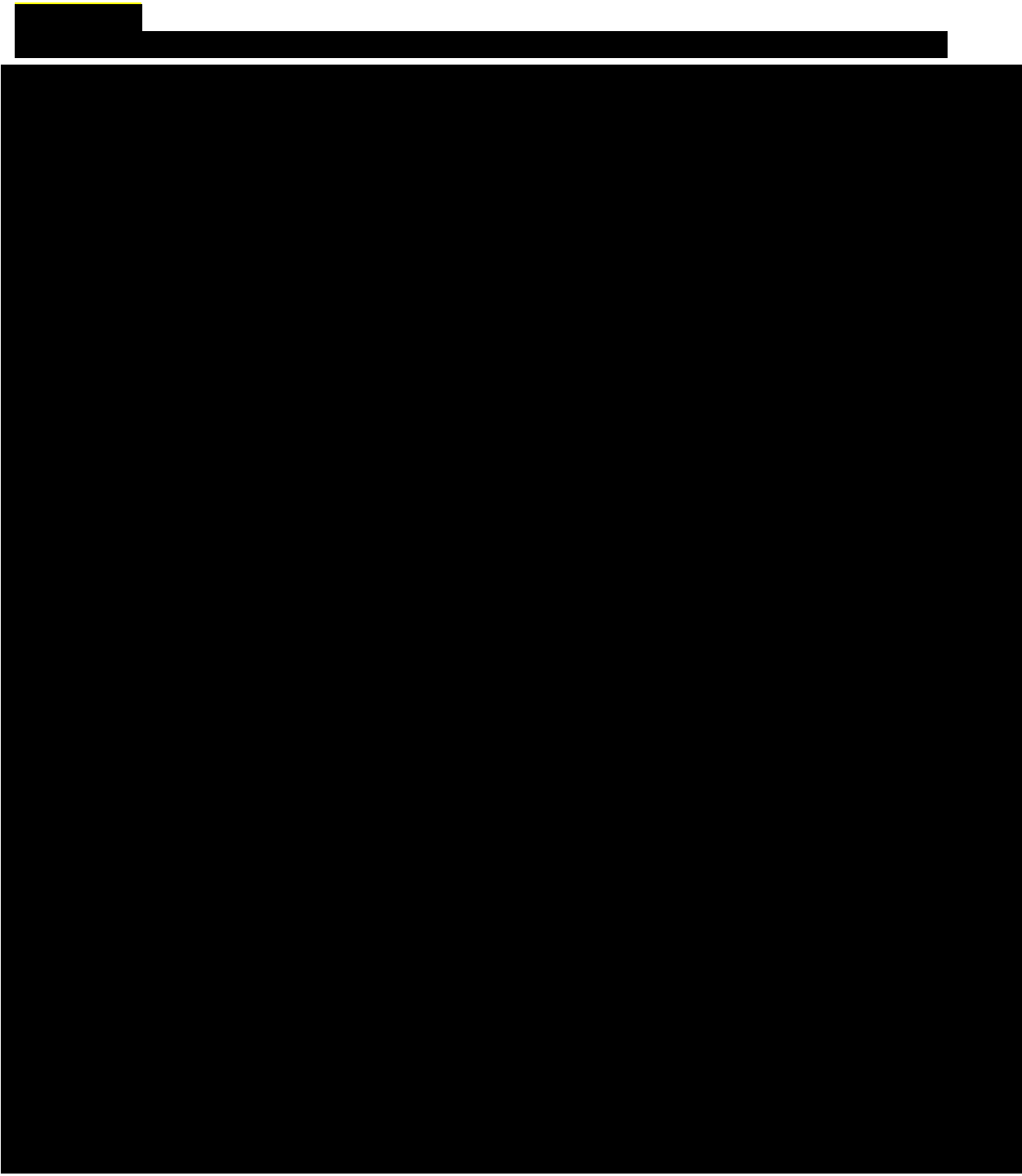
[Redacted]

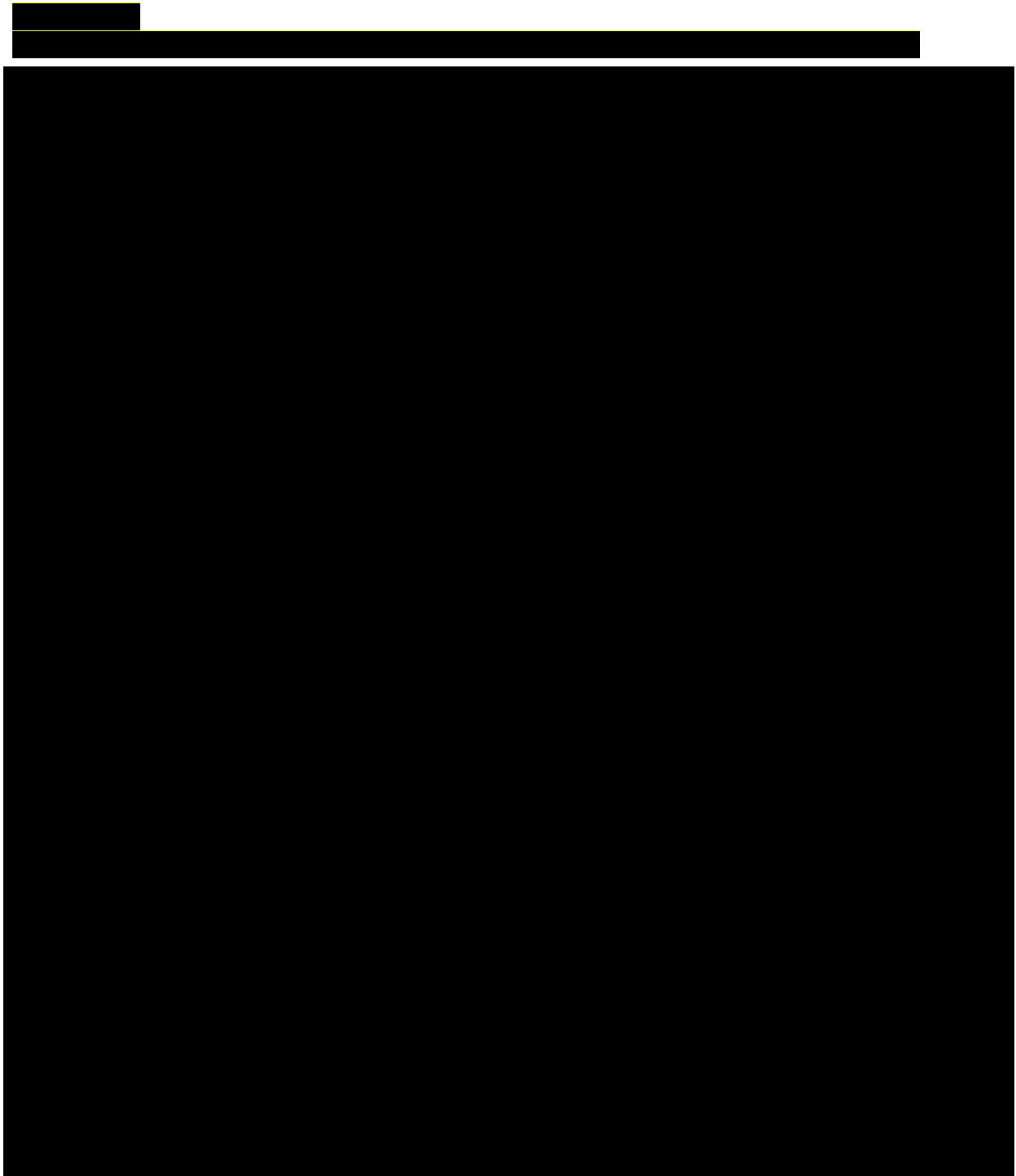
[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]



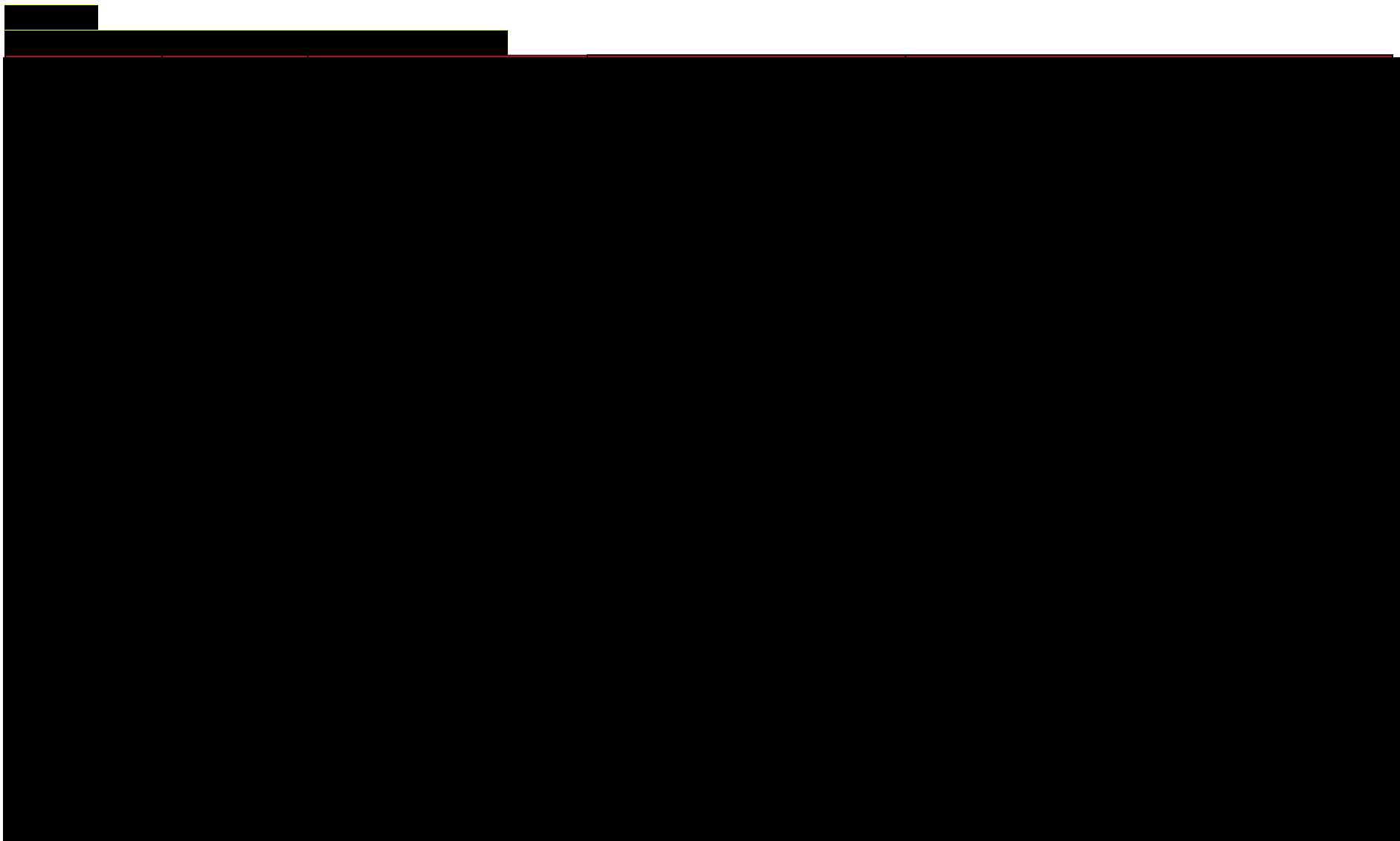


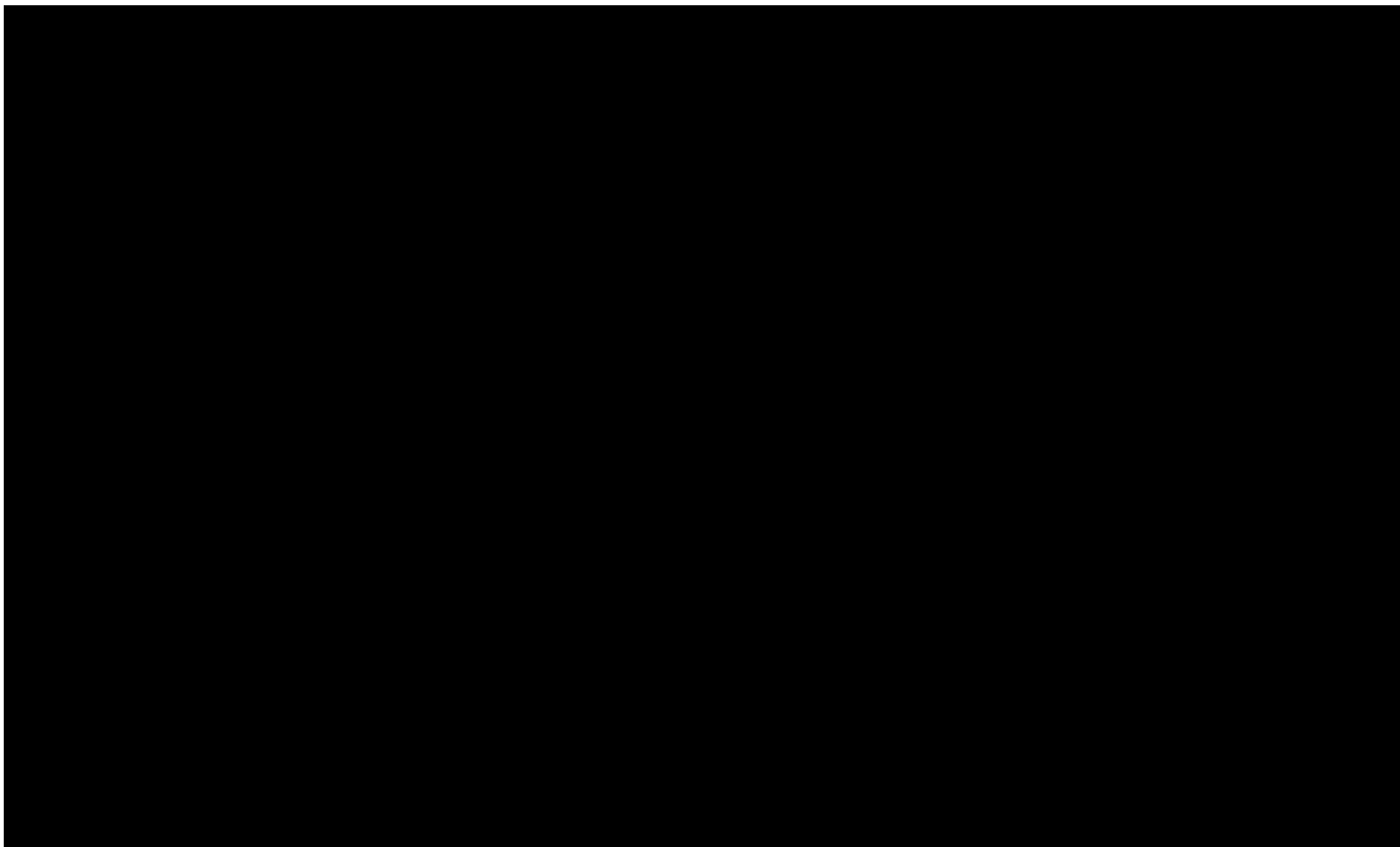


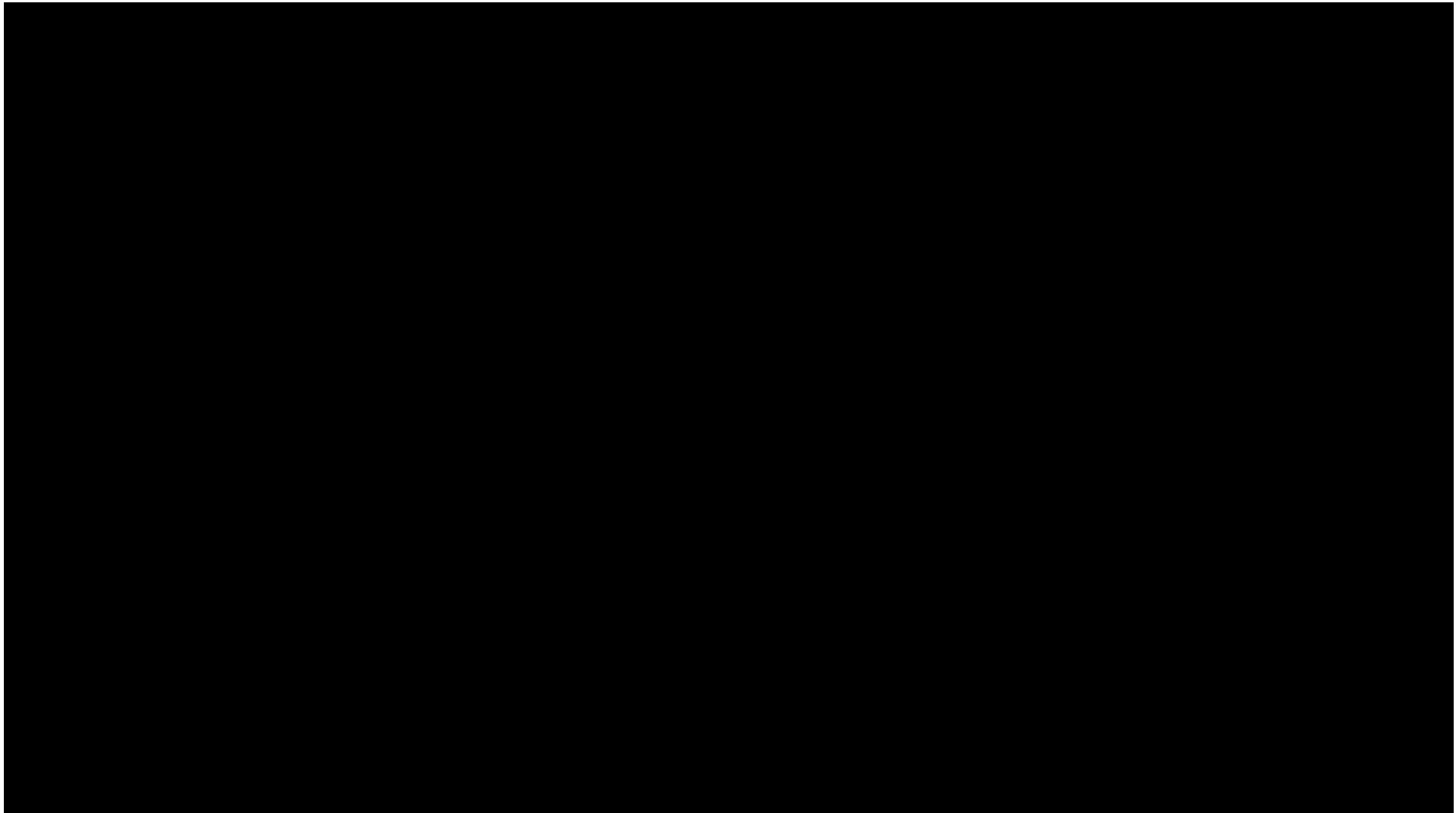
---

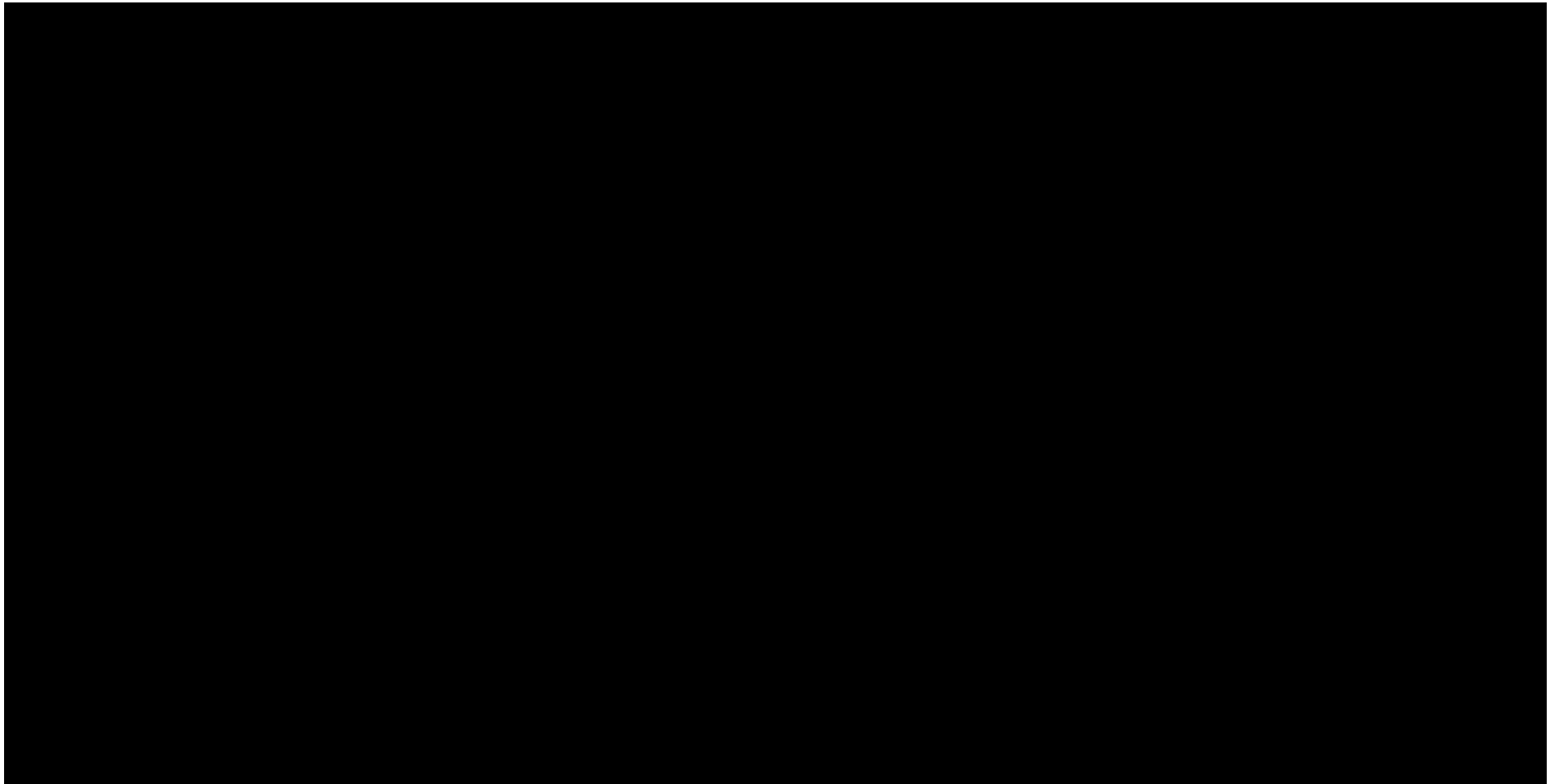
[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

---





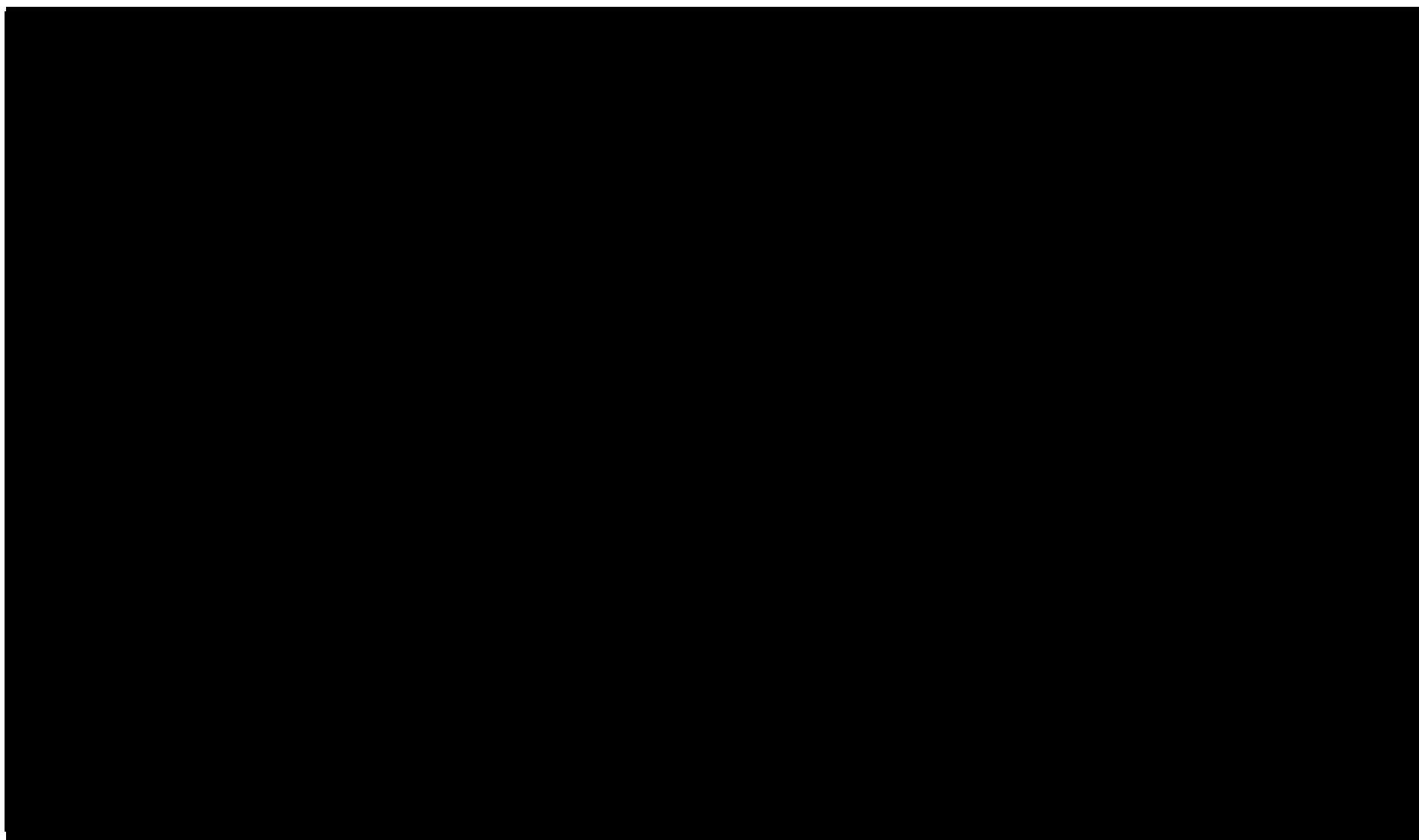


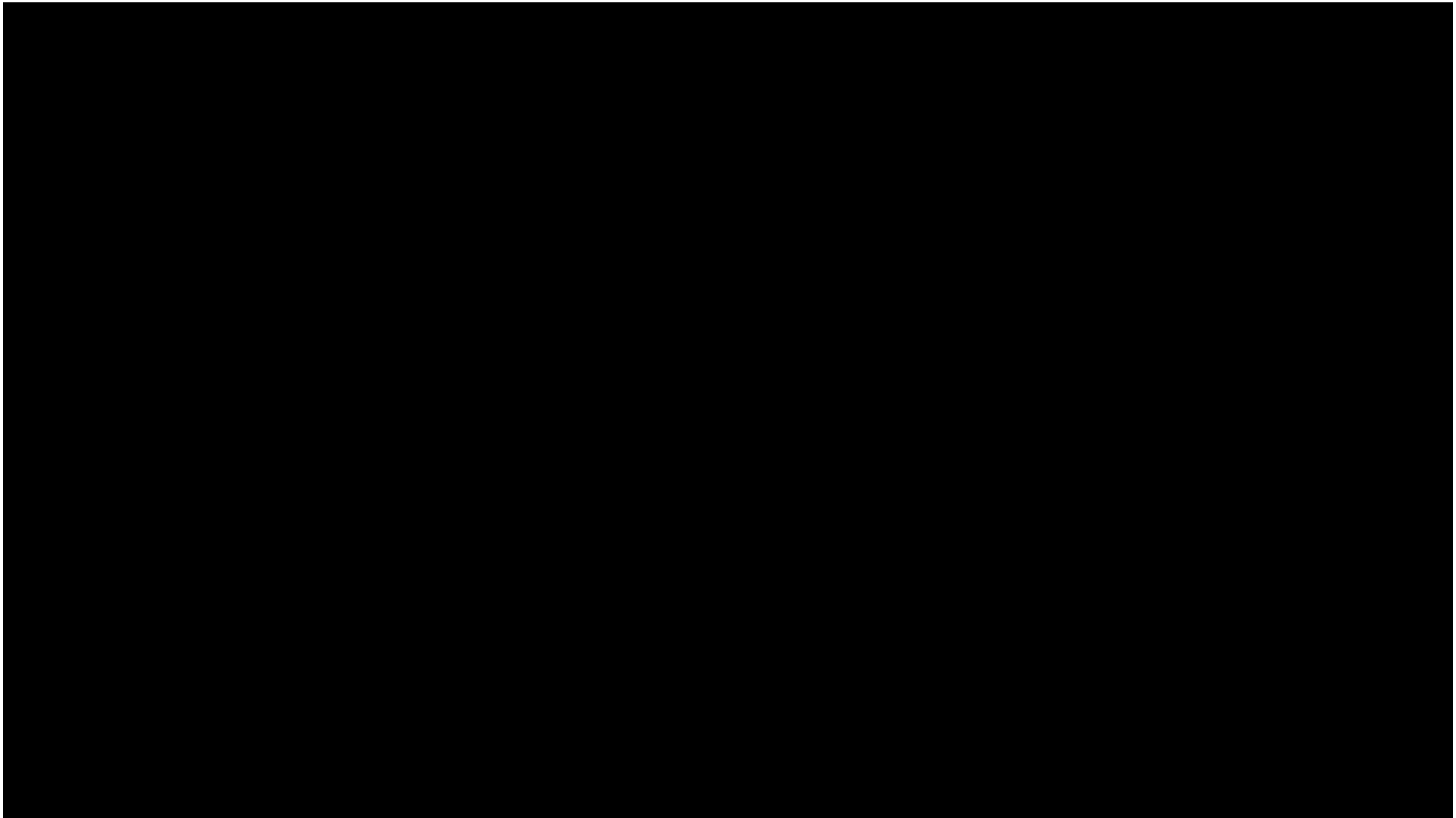


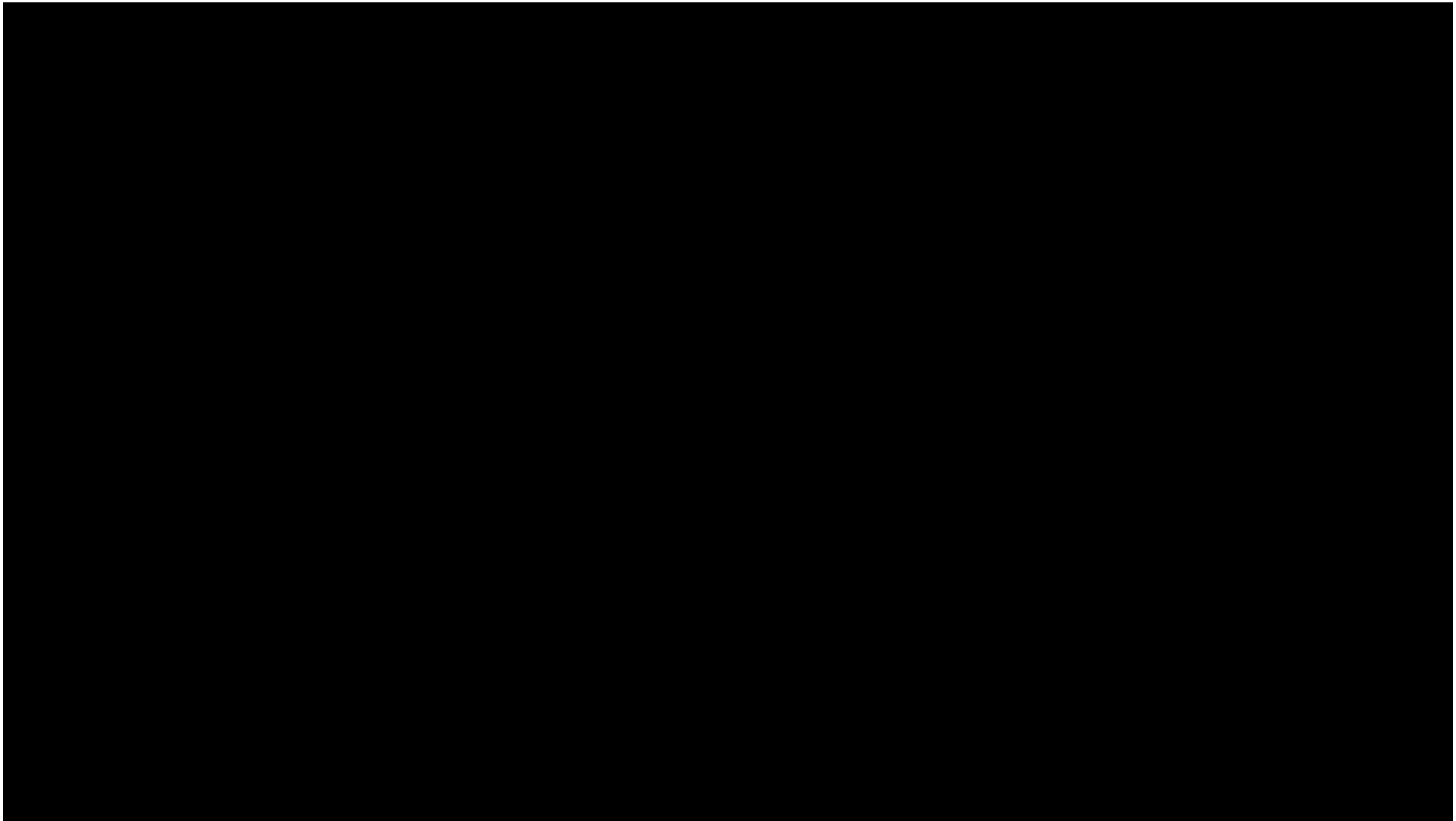
---

\_\_\_\_\_

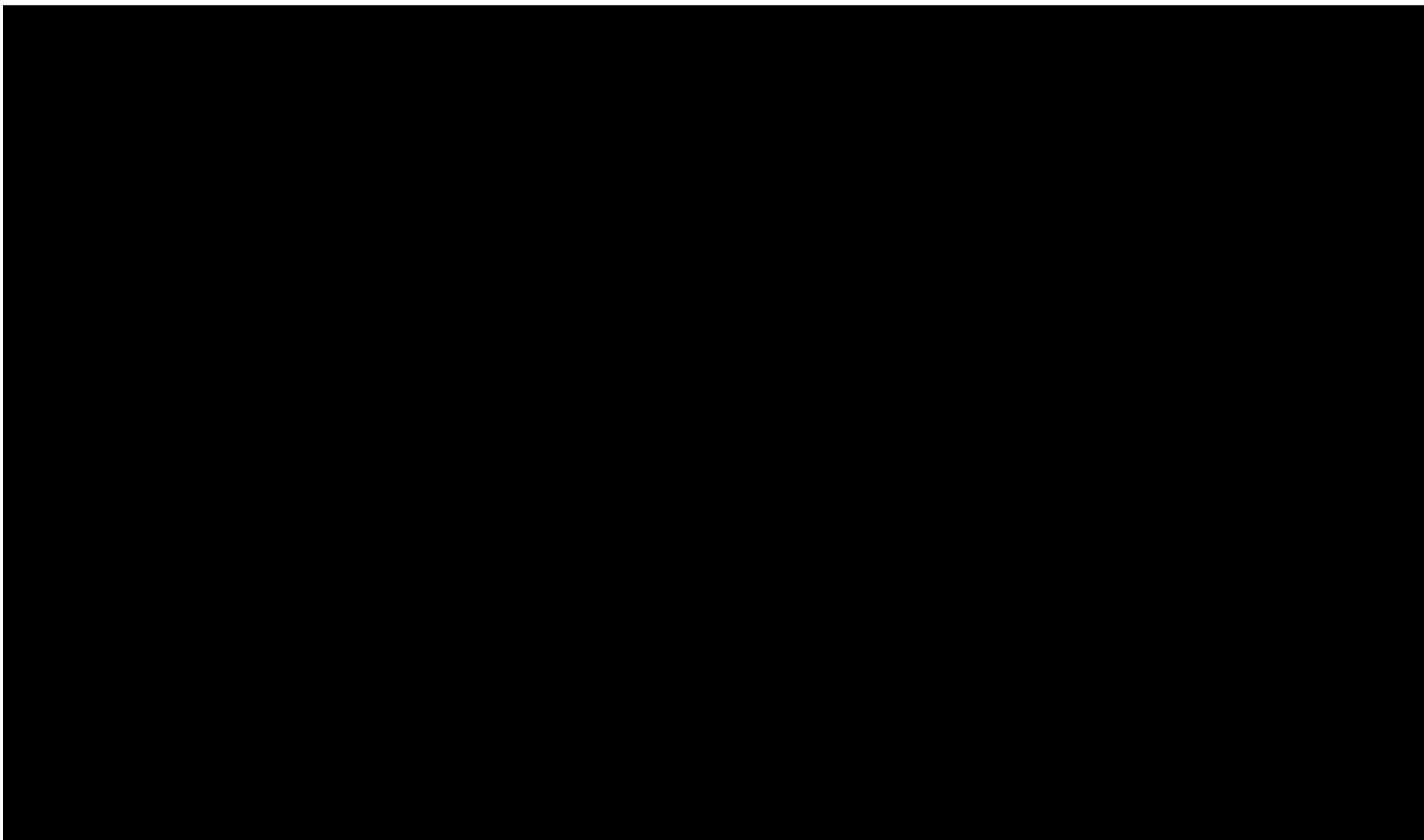
---

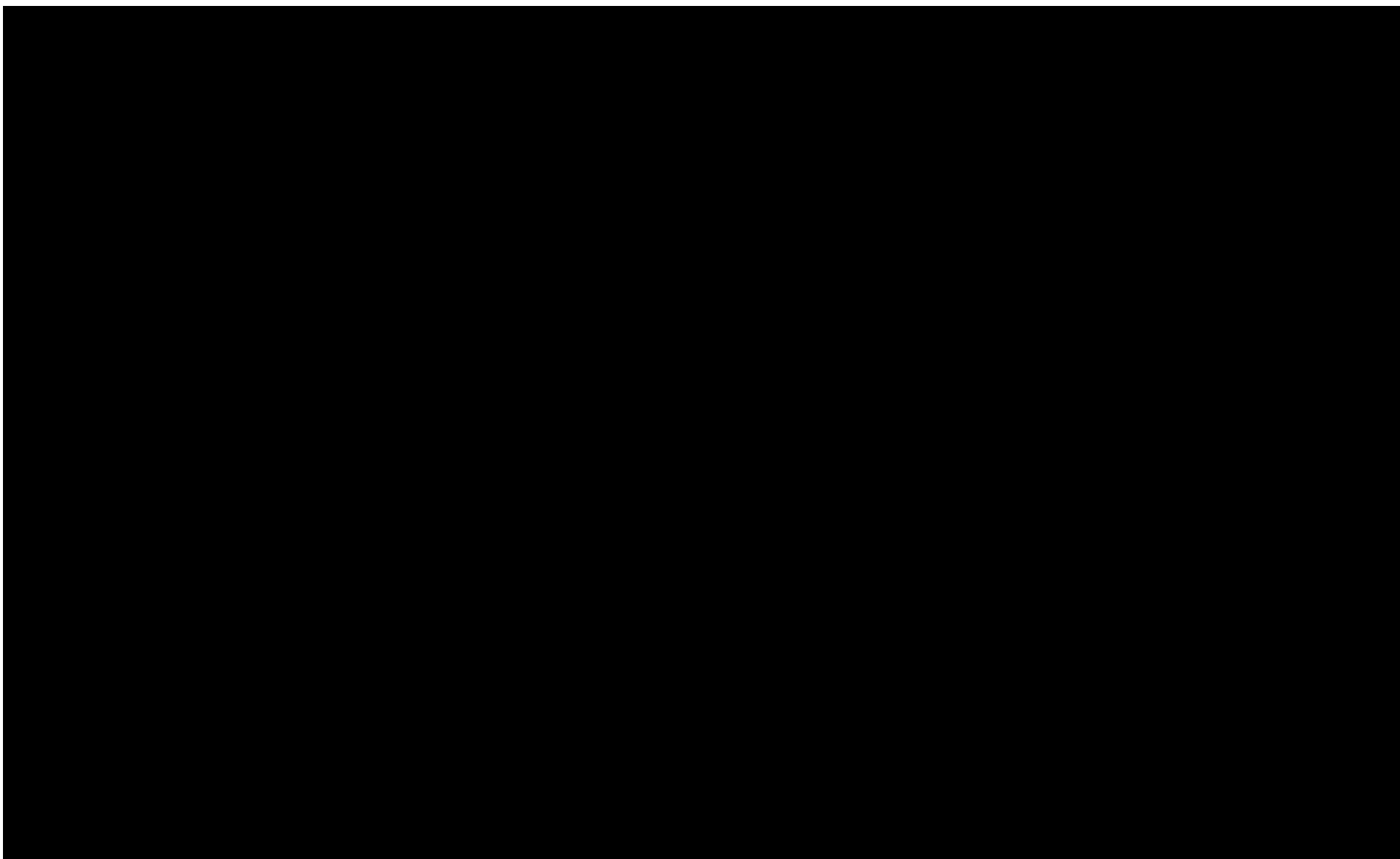


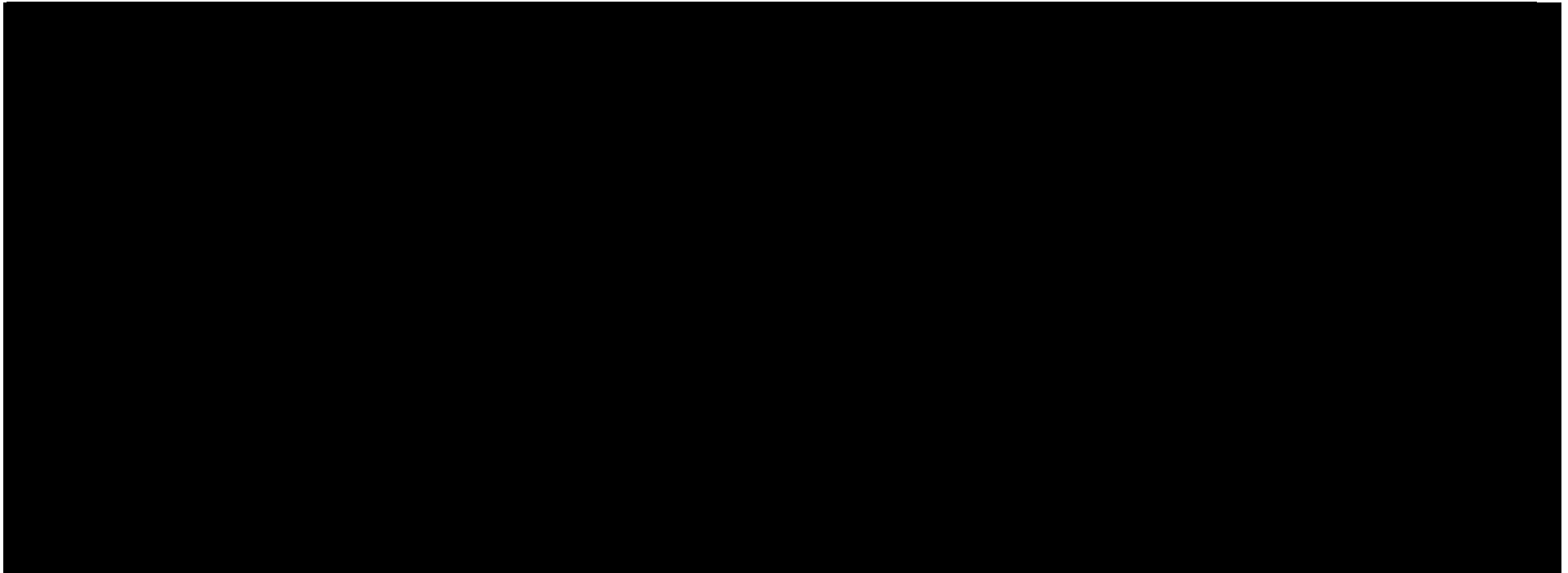












[Redacted text block]

[Redacted text block]

-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]
-  [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

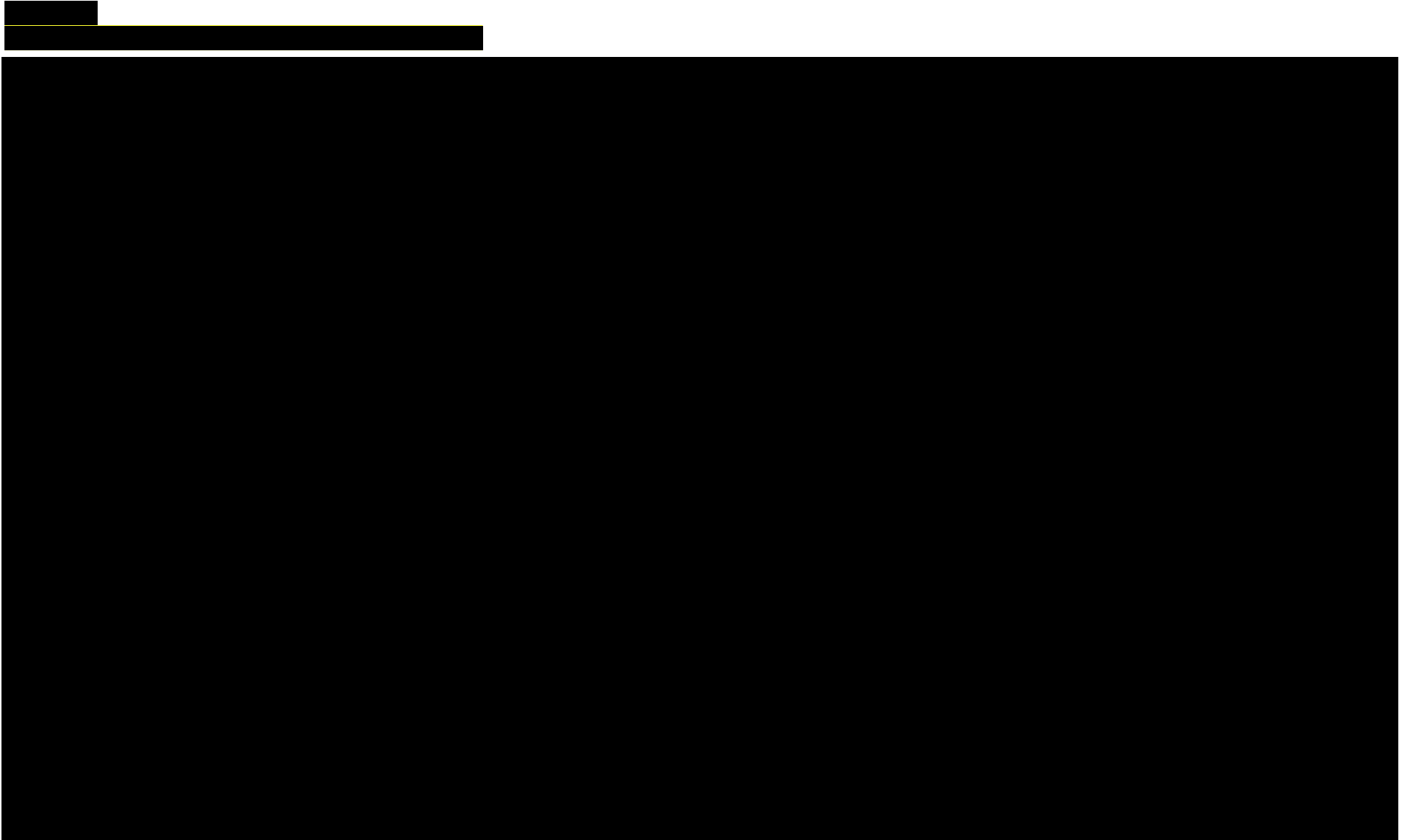
[REDACTED]

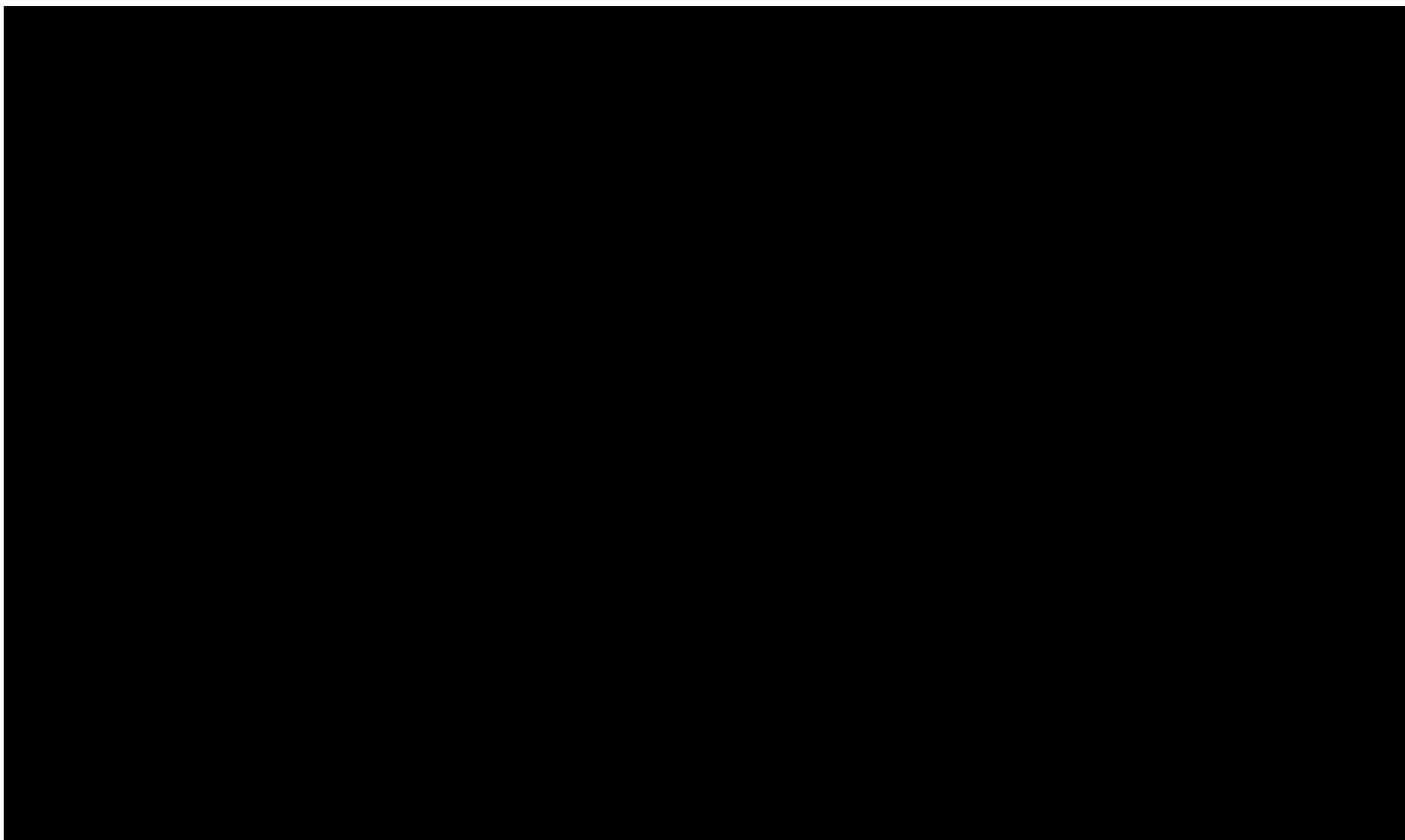
[REDACTED]

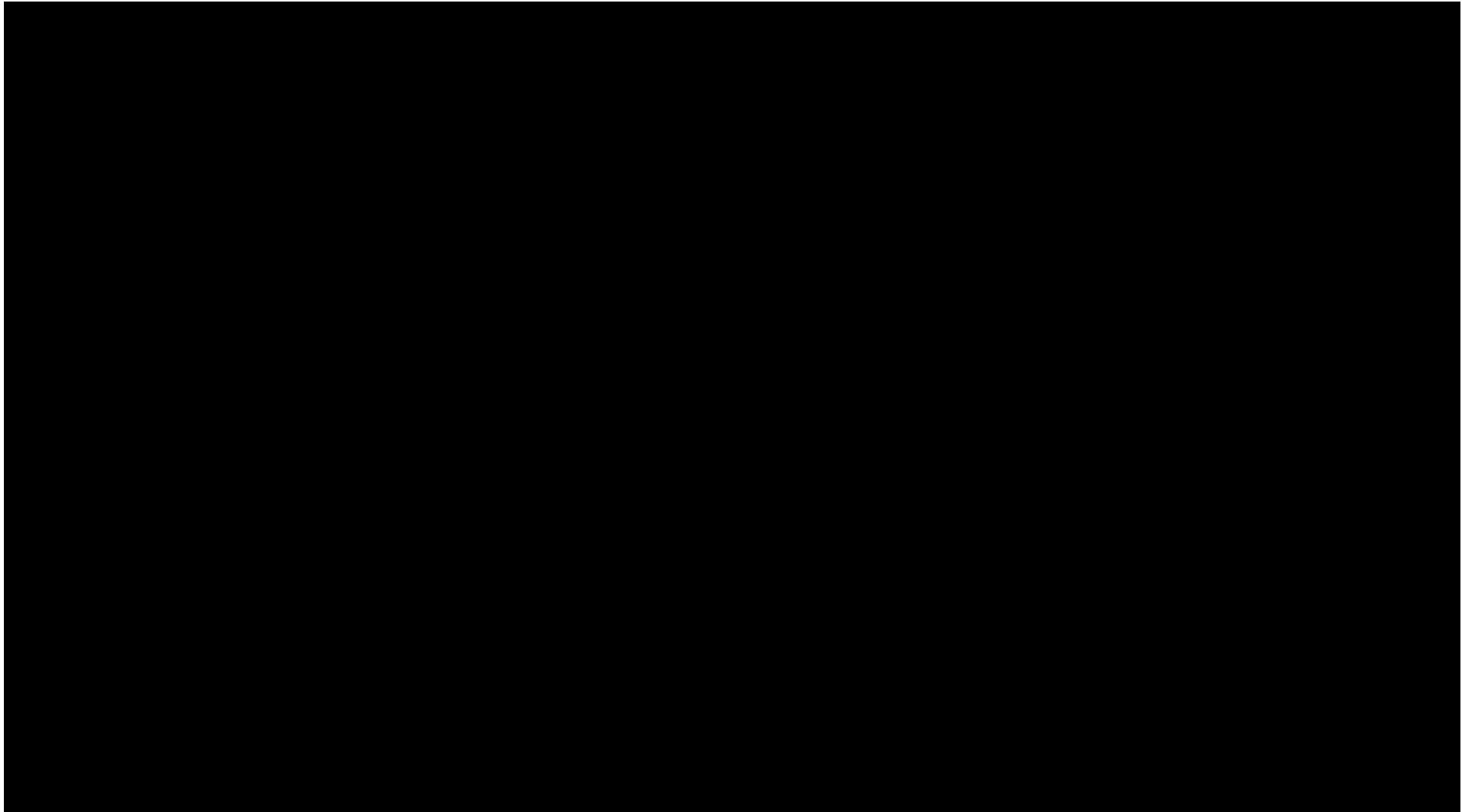
[REDACTED]

[REDACTED]

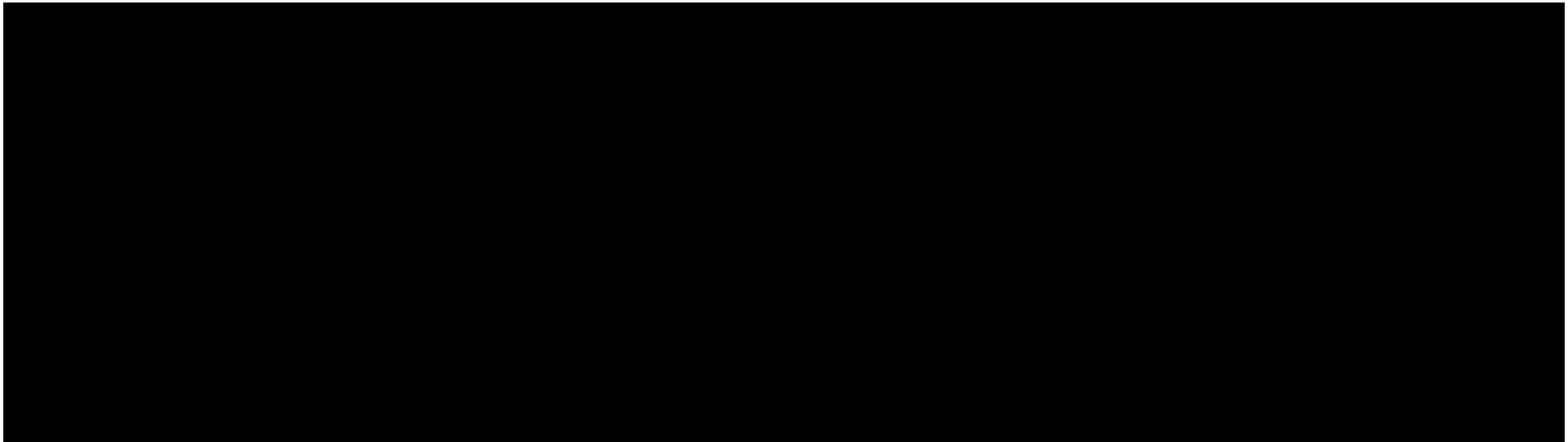
---











[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

 [REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

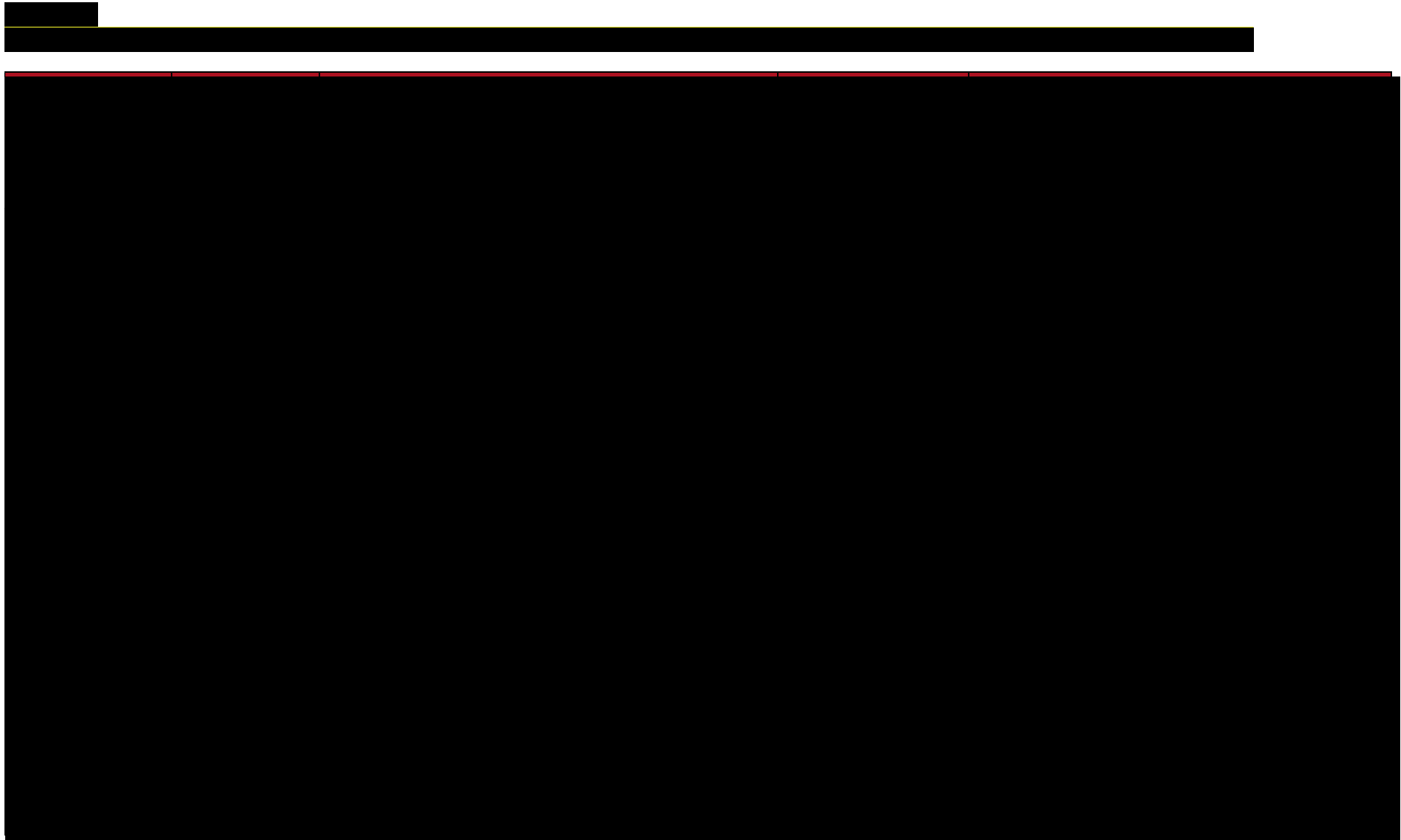
[REDACTED]

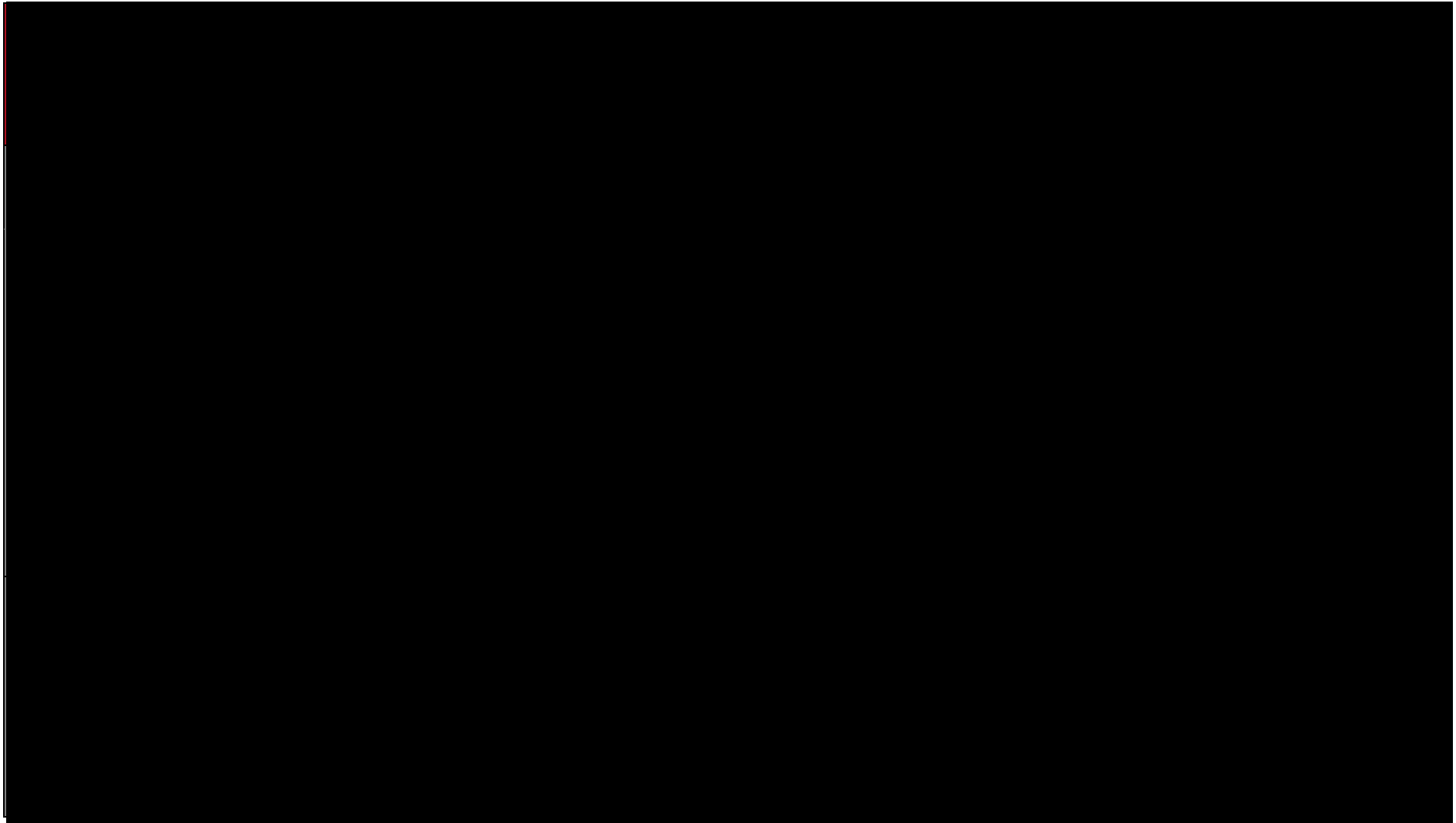
[REDACTED]

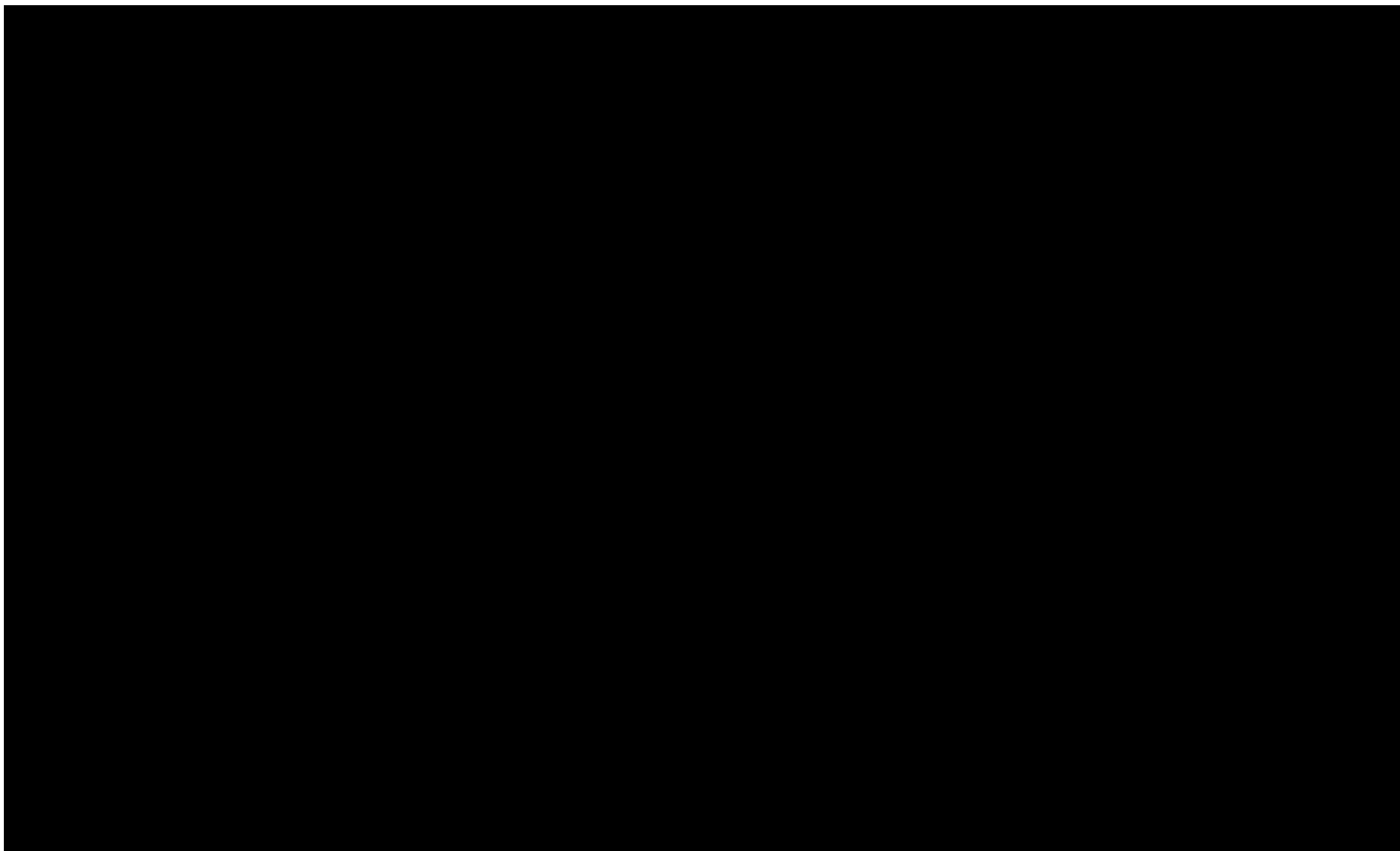
[REDACTED]

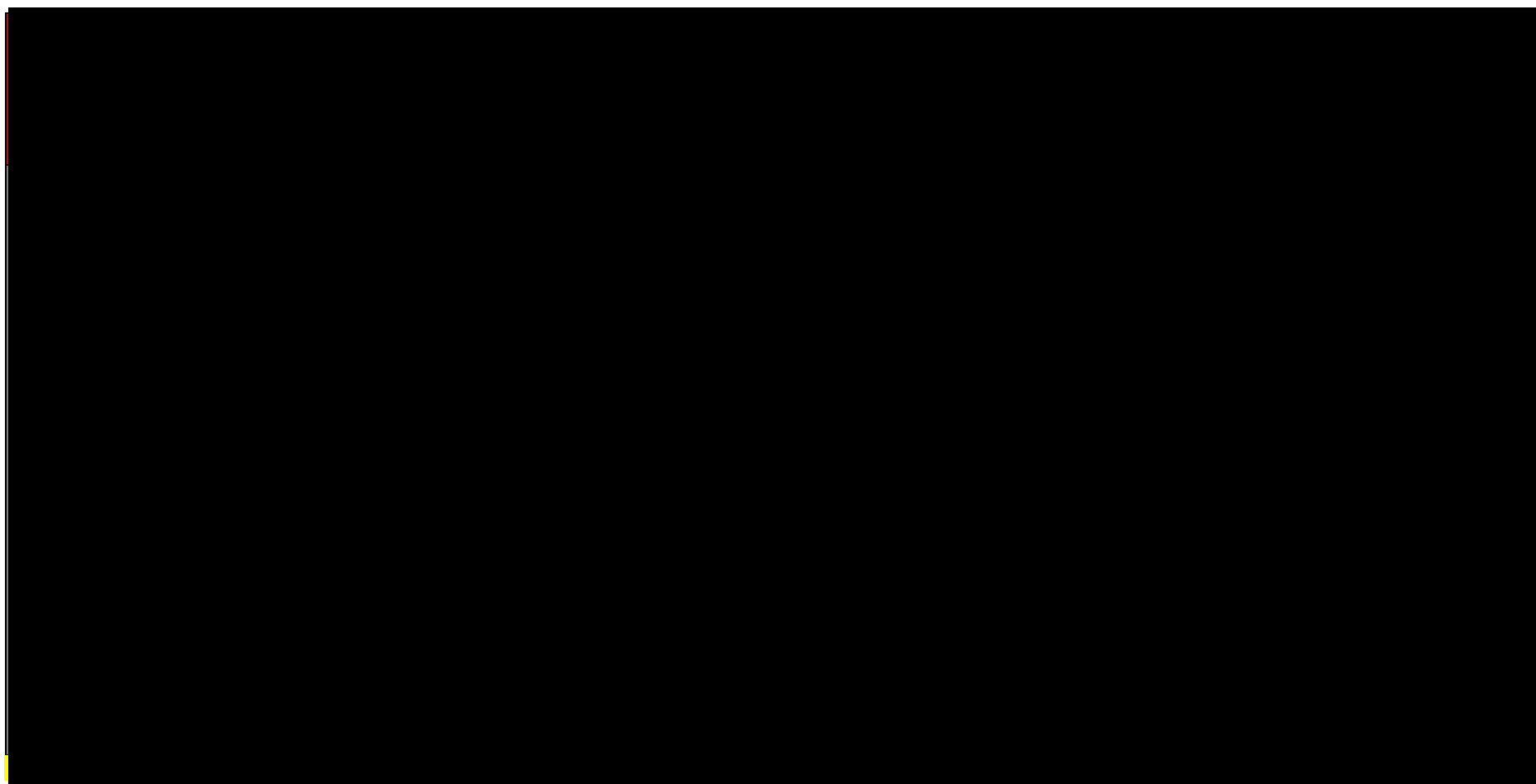
[REDACTED]

[REDACTED]









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



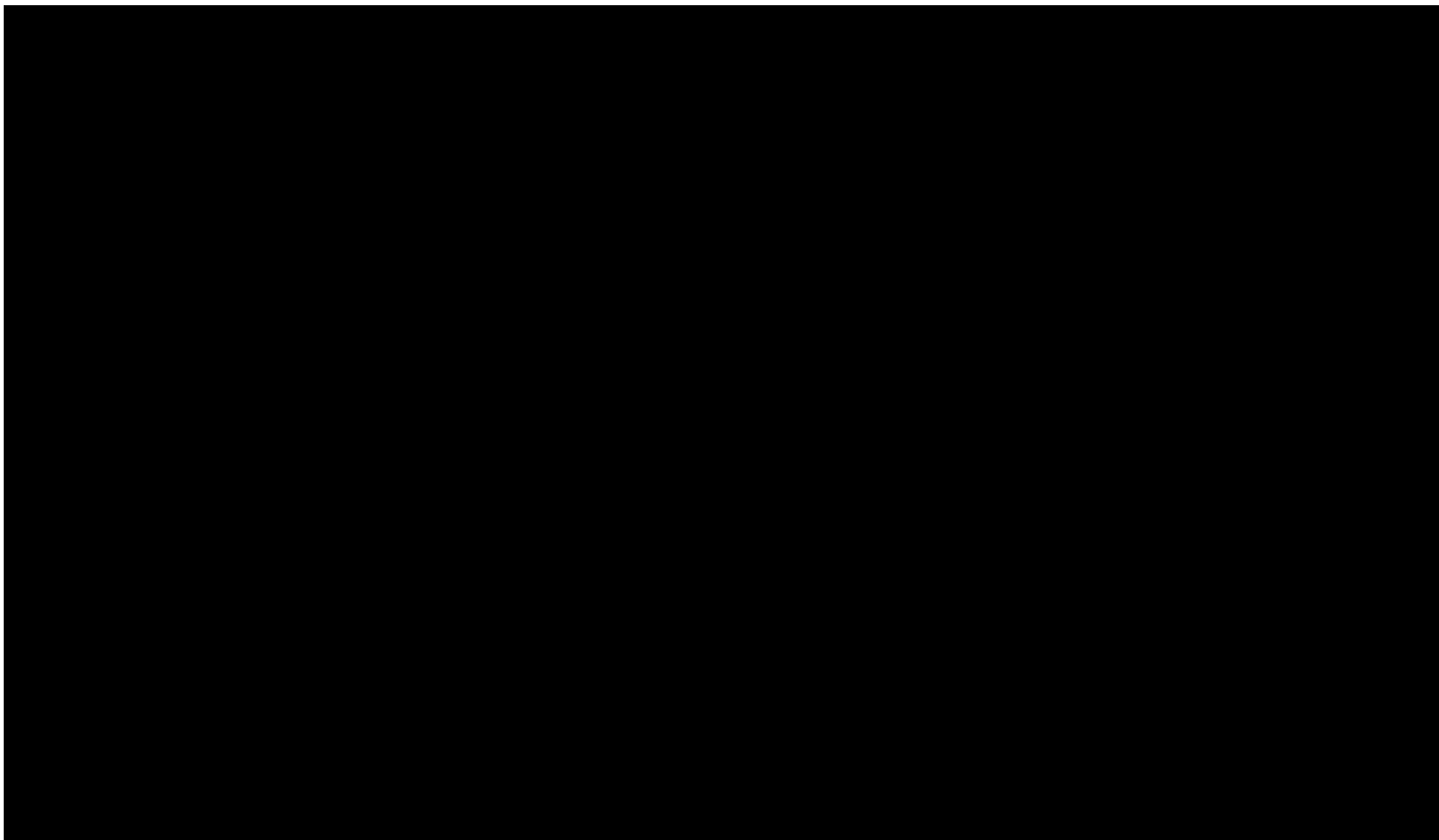
---

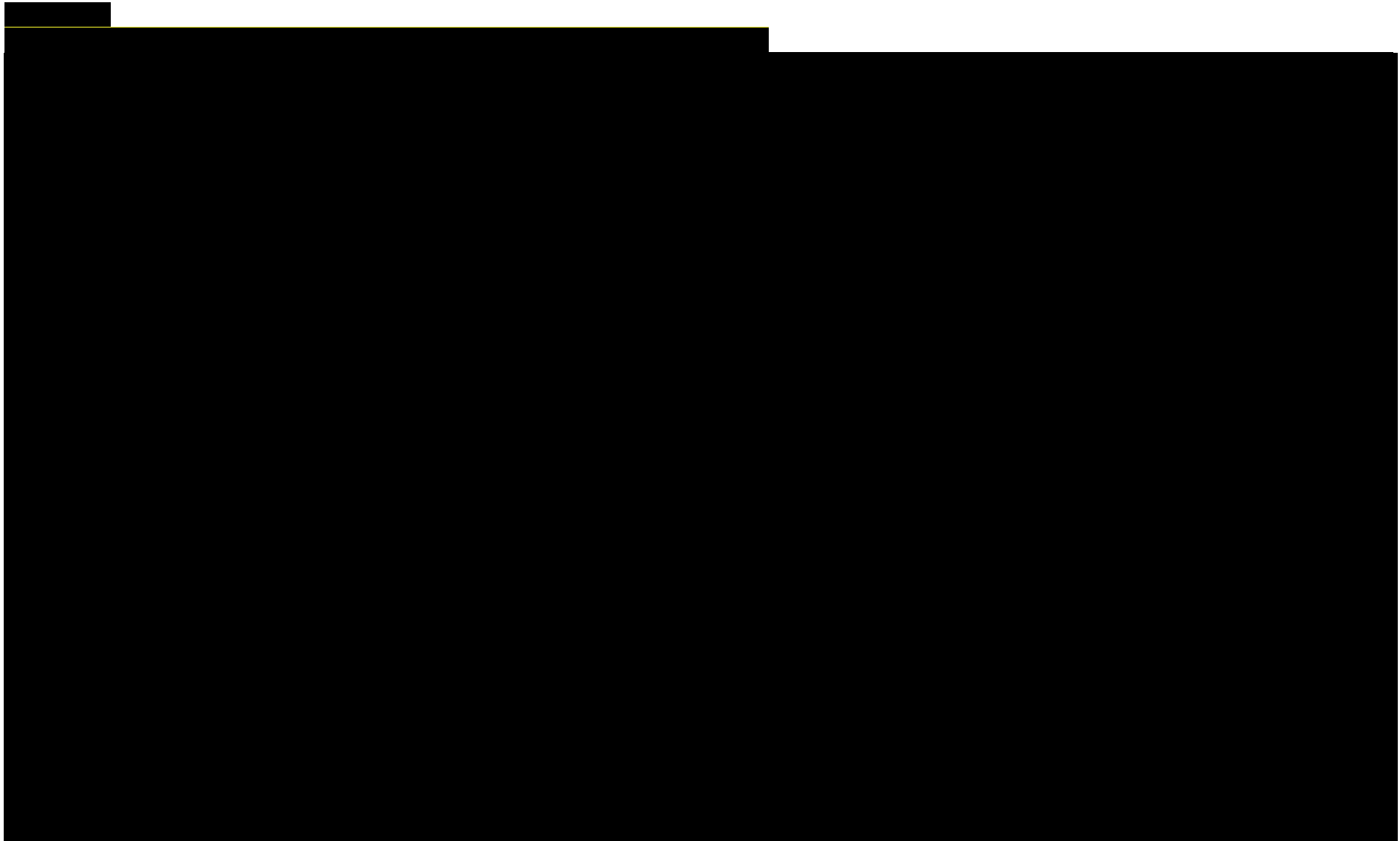
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

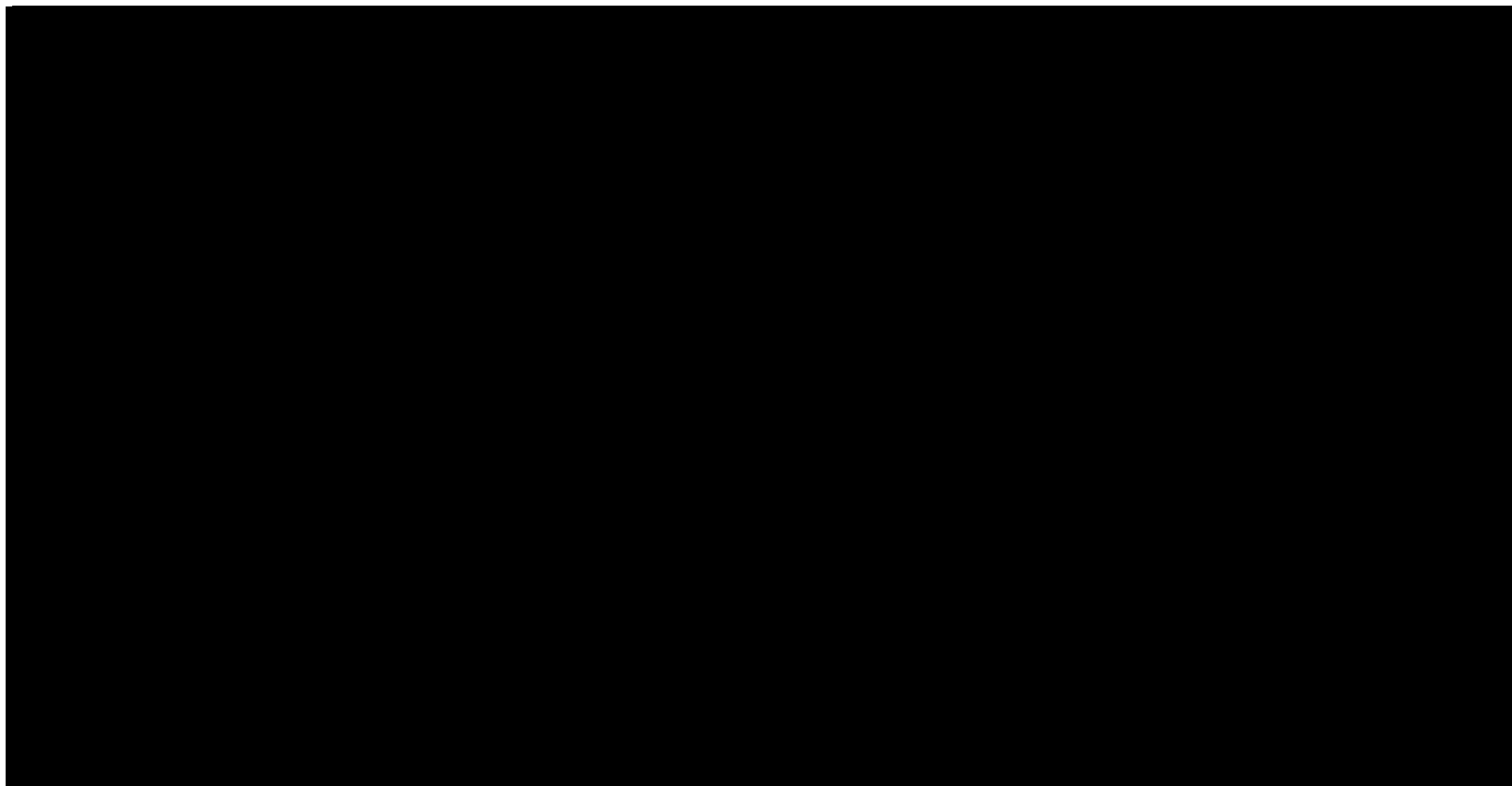
---

[REDACTED]

[REDACTED]







---





---

[REDACTED]

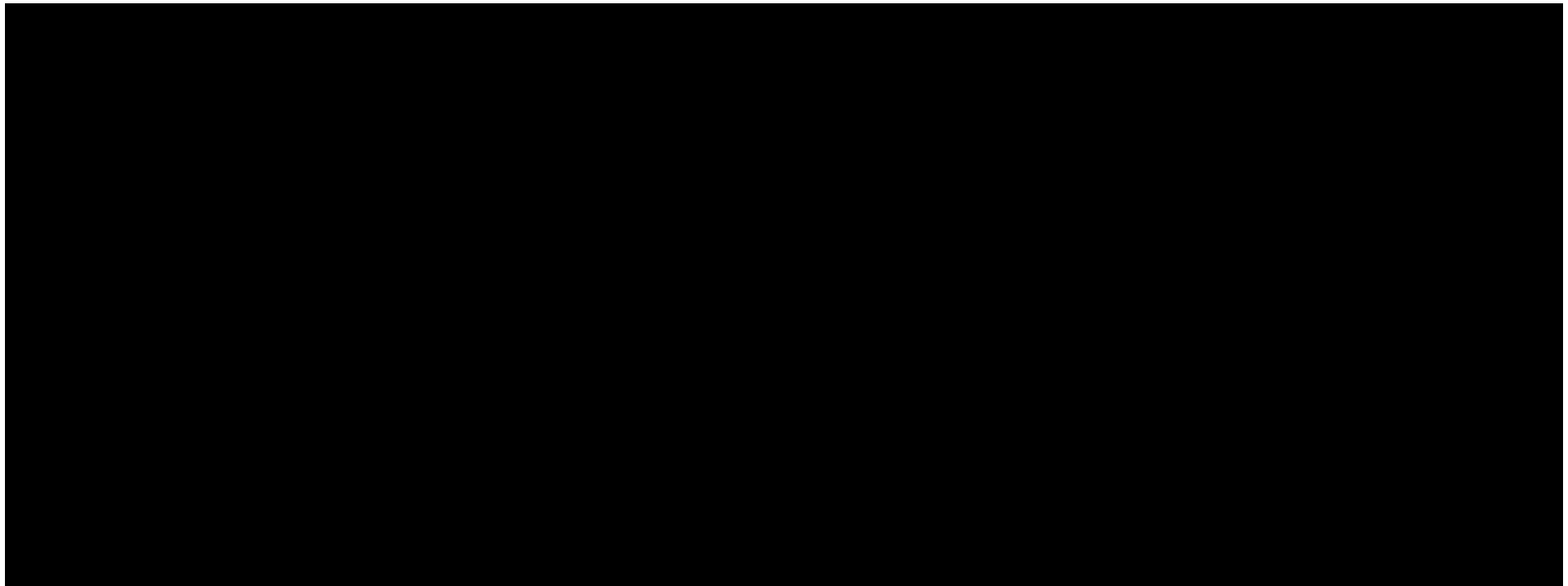
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena skuteczności TUK+TRA+KAP względem PLC+TRA+KAP na podstawie randomizowanego badania *HER2CLIMB*

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących publikacji do badania *HER2CLIMB*: *Murthy 2020*, *Curigliano 2021*, *Lin 2020* oraz *Mueller 2021*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

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

W populacji objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego mediana leczenia wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: <0,1; 35,1) w grupie badanej oraz 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) w grupie kontrolnej. Mediana leczenia trastuzumabem i kapecytabiną również była krótsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, mediana leczenia wynosiła 5,8 miesięcy (zakres: <0,1; 35,1) dla grupy badanej i 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) dla grupy kontrolnej. W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14 miesięcy.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

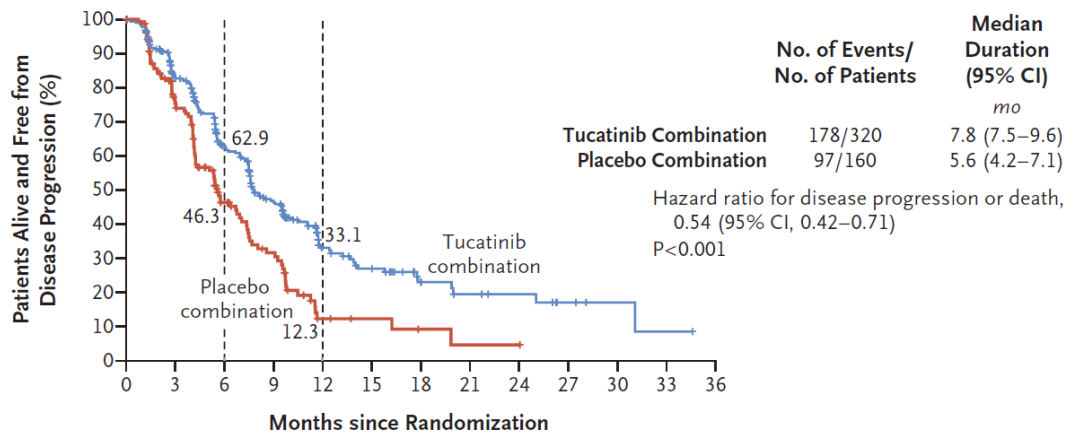
### 5.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

#### 5.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *HER2CLIMB* mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego było o 46% niższe w grupie chorych leczonych TUK względem grupy kontrolnej (HR: 0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść tukatynibu. Wyniki mediany PFS według oceny badacza oraz według oceny BICR dla populacji

ogółem były spójne z wynikami przedstawionymi dla populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego. Istotną statystycznie korzyść z zastosowania TUK w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano również w poszczególnych podgrupach chorych, dla których szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku 17.1.

**A Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Tucatinib combination	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Placebo combination	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

**Rysunek 6**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>PFS – ocena według BICR</b>								
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Populacja objęta analizą pierwszorzędownego punktu końcowego	7,8 (7,5; 9,6)	320	5,6 (4,2; 7,1)	160	0,54 (0,42; 0,71)	TAK P<0,001
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>		Ogółem	8,1 (7,6; 9,6)	410	5,5 (4,3; 6,9)	202	0,54 (0,42; 0,68)	TAK
<b>PFS – ocena według badacza</b>								
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Populacja objęta analizą pierwszorzędownego punktu końcowego	7,5 (6,0; 7,9)	320	4,3 (4,1; 5,6)	160	0,56 (0,45; 0,70)	TAK

---

W podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenie do badania także wykazano wydłużenie mediany PFS, z 7,6 miesiąca w grupie badanej względem 5,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Stosowanie tukatynibu obniżyło o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu według BICR (HR: 0,48 (95% CI, 0,34; 0,69)). Istotną statystycznie korzyść z zastosowania TUK w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu wykazano we wszystkich kluczowych podgrupach chorych. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup wśród chorych z przerzutami do mózgu przedstawiono w załączniku 17.1.

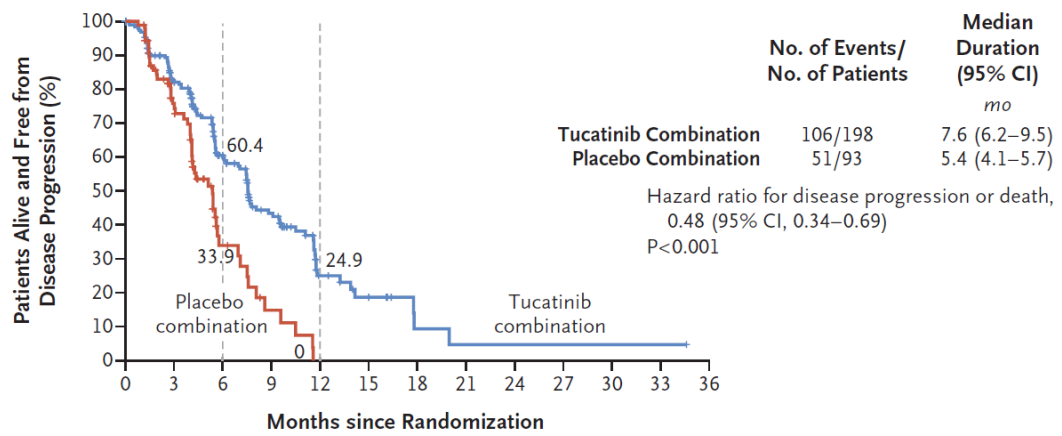
---

**Tabela 14.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od występowania przerzutów do mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA_KAP		HR (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
PFS – ocena według BICR (populacja ogółem)									
<i>HER2CLIMB</i> (Murthy 2020)	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	Tak	7,6 (6,2; 9,5)	198	5,4 (4,1; 5,7)	93	0,48 (0,34; 0,69)	TAK P<0,001
			Nie	9,6 (7,6; 12,4)	211	6,8 (4,3; 9,3)	108	0,57 (0,41; 0,80)	TAK

**A Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival among Patients with Brain Metastases**



**No. at Risk**

Tucatinib combination	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	0
Placebo combination	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0

**Rysunek 7**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu według BICR**



### 5.1.2. Wskaźnik PFS

W badaniu *HER2CLIMB* 12-mies. wskaźnik PFS według BICR w populacji ogółem wynosił 33,1% w grupie badanej oraz 12,3% w grupie kontrolnej. Natomiast w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu 12-mies. wskaźnik PFS wyniósł 24,9% w grupie chorych leczonych TUK w porównaniu do 0,0% wśród chorych stosujących PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 15.**  
**Wskaźnik PFS**

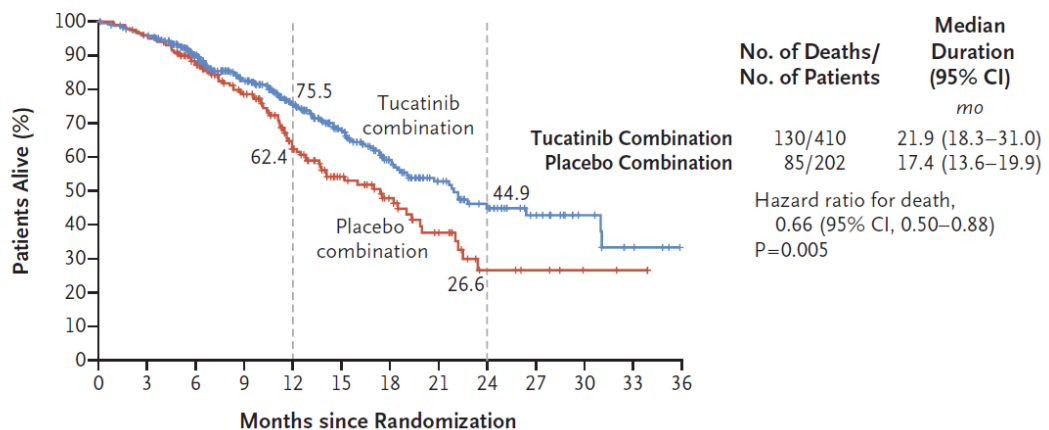
Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
<b>Wskaźnik 12-mies. PFS ocena według BICR</b>							
<i>HER2CLIMB</i> (Murthy 2020)	14 mies.	Ogółem	33,1 (26,6; 39,7)	320	12,3 (6,0; 20,9)	160	20,8
		Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	24,9 (16,5; 34,3)	198	0,0	93	24,9

## 5.2. Przeżycie całkowite

### 5.2.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *HER2CLIMB* mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie badanej i 17,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 34% niższe w grupie leczonej TUK niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)). Zbliżone wyniki OS odnotowano w poszczególnych podgrupach chorych dla których wyniki przedstawiono w załączniku 17.2.

A Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival



No. at Risk

Tucatinib combination	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Placebo combination	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

### Rysunek 8 Czas przeżycia całkowitego według BICR

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 16.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS – ocena według BICR								
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Ogółem	21,9 (18,3; 31,0)	410	17,4 (13,6; 19,9)	202	0,66 (0,50; 0,88)	TAK p=0,005

## 5.2.2. Wskaźnik OS

W badaniu *HER2CLIMB* wskaźnik 24-mies. OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 17.**  
**Wskaźnik OS – ocena wg BIRC**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
		Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
Wskaźnik 24-mies. OS						
<i>HER2CLIMB</i> (Murthy 2020)	14 mies.	44,9 (36,6; 52,8)	410	26,6 (15,7; 38,7)	202	18,3

---

## **5.3. Odpowiedź na leczenie**

### **5.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

W badaniu *HER2CLIMB* potwierdzona ORR według BICR wystąpiła u 40,6% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 22,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie wg BICR</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	ORR	138 (40,6)	340	39 (22,8)	171	2,31 (1,52; 3,51)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,005
		CR	3 (0,9)		2 (1,2)		0,75 (0,12; 4,54)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		PR	135 (39,7)		37 (21,6)		2,38 (1,56; 3,64)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
		SD	155 (45,6)		100 (58,5)		0,59 (0,41; 0,86)	-0,13 (-0,22; -0,04)	8 (5; 25)	TAK
		PD	27 (7,9)		24 (14,0)		0,53 (0,29; 0,95)	-0,06 (-0,12; -0,002)	NNH=16 (8; 500)	TAK
		Nieosiągalne do oceny	0 (0,0)		1 (0,6)		0,05 (0,0008; 3,21)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Brak danych	20 (5,9)		7 (4,1)		1,46 (0,61; 3,53)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź na leczenie wg badacza</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	ORR	146 (40,9)	357	37 (21,4)	173	2,54 (1,67; 3,87)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK
		CR	8 (2,2)		2 (1,2)		1,96 (0,41; 9,33)	0,01 (-0,01; 0,03)	100 (34; 100)	TAK
		PR	138 (38,7)		35 (20,2)		2,48 (1,62; 3,81)	0,18 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
		SD	151 (42,3)		96 (55,5)		0,59 (0,41; 0,85)	-0,13 (-0,22; -0,04)	8 (5; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		PD	39 (10,9)		33 (19,1)		0,52 (0,31; 0,86)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNH=12 (6; 100)	TAK
		Nieemożliwe do oceny	0 (0,0)		1 (0,6)		0,05 (0,0007; 3,05)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Brak danych	21 (5,9)		6 (3,5)		1,74 (0,69; 4,39)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 5.5. Ocena jakości życia

Ocena jakości życia w badaniu *HER2CLIMB* stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L składającego się z pięciu domen (mobilność, zwykłe czynności, samoopieka, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja), a każdą z nich ocenia się na 5-punktowej skali (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajne problemy). Jakość życia przedstawiono również za pomocą kwestionariusza EQ-VAS obejmującego ocenę ogólnego stanu zdrowia na wizualnej skali analogowej, która obejmuje zakres od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 punktów (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia). W badaniu *HER2CLIMB* pogorszenie jakości życia definiowano jako zwiększenie o co najmniej 7 punktów wyniku według kwestionariusza EQ VAS.

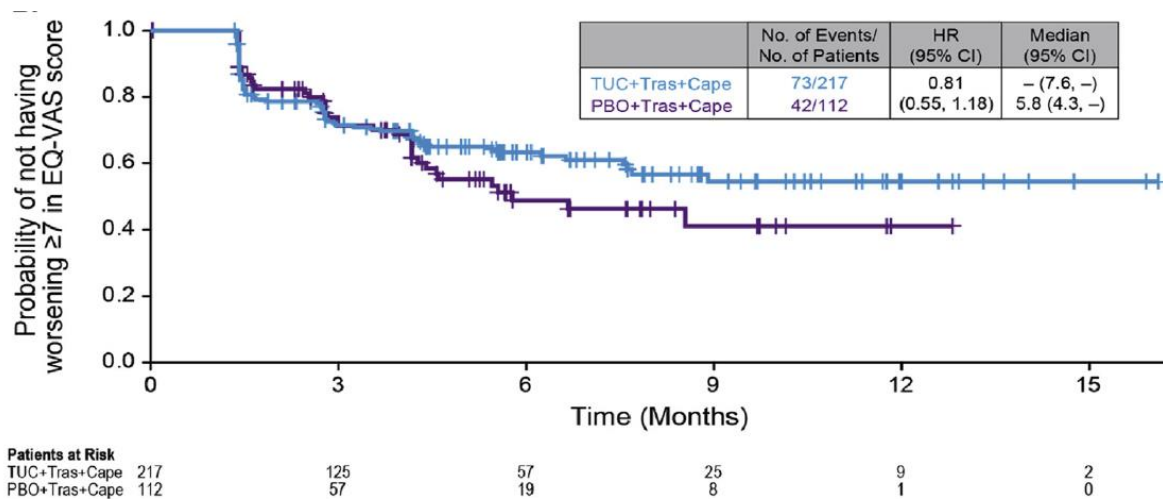
Wśród chorych z dostępnymi wynikami zmiany jakości życia odnotowano zmniejszenie o 19% ryzyka istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (HR: 0,81, 95% CI: 0,55; 1,18). Mediana czasu do pogorszenia nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 5,8 (95% CI: 0,43; n/o). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej odnotowano natomiast w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania, w przypadku której odnotowano zmniejszenie o 49% ryzyka pogorszenia jakości życia (HR: 0,51, 95% CI: 0,28; 0,93). Wśród chorych z przerzutami do mózgu mediana czasu do pogorszenia nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 5,5 (95% CI: 0,42; n/o).

We wszystkich pięciu domenach kwestionariusza EQ-5D-5L odsetek chorych zgłaszających niewielkie problemy lub ich brak był wysoki, zbliżony w obu ramionach oraz stabilny przez cały okres badania. Po 30 dniach od zakończenia leczenia odnotowano wzrost odsetka chorych zgłaszających umiarkowane, ciężkie lub skrajne problemy w każdej z domen kwestionariusza EQ-5D-5L, przy czym wzrost ten był na ogół wyższy w grupie badanej niż kontrolnej. Podobne

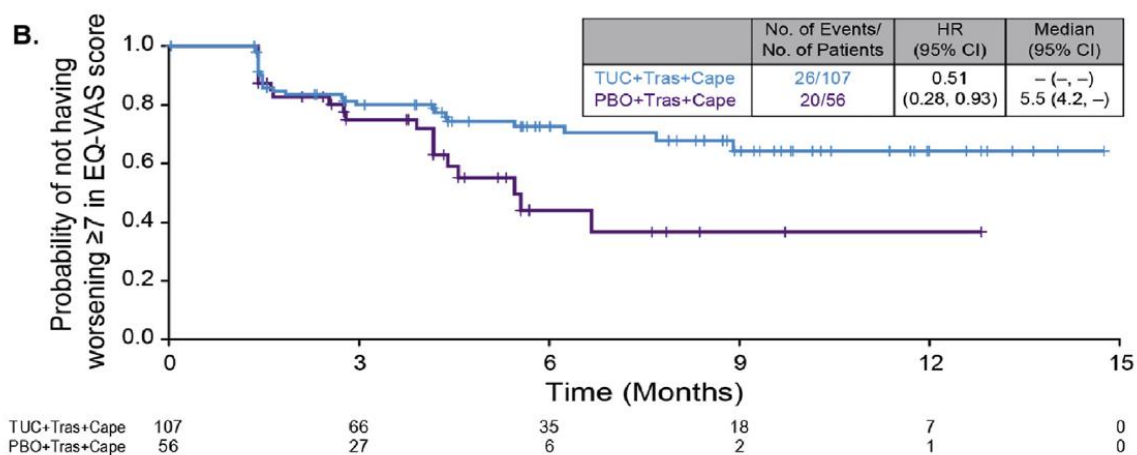
wyniki zaobserwowano w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu, wyjątek stanowiła tylko domena lęk/depresja w ramieniu kontrolnym. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w załącznikach 17.3 i 17.4.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach oraz w tabeli.



**Rysunek 9.**

**Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (≥ 7 pkt) według kwestionariusza EQ VAS w populacji objętej analizą HRQoL**



**Rysunek 10.**

**Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (≥ 7 pkt) według kwestionariusza EQ VAS w populacji chorych z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania**

**Tabela 21.**  
**Czas do pogorszenia jakości życia**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L VAS</b>								
<i>HER2CLIMB (Mueller 2021)</i>	14 mies.	Ogółem	n/o (7,6 n/o)	217	5,8 (4,3; n/o)	112	0,81 (0,55; 1,18)	NIE
		Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia badania	n/o (n/o; n/o)	107	5,5 (4,2; n/o)	56	0,51 (0,28; 0,93)	TAK
		Brak przerzutów do mózgu w momencie rozpoczęcia badania	7,6 (4,2; n/o)	109	8,5 (4,2; n/o)	56	1,10 (0,66; 1,83)	NIE

## 6. Ocena skuteczności TUK+TRA+KAP względem PLC+TRA+KAP w chorobie wewnątrzczaszkowej na podstawie randomizowanego badania *HER2CLIMB*

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących publikacji *Lin 2020* do badania *HER2CLIMB*, w której uwzględniono podgrupę chorych z przerzutami do mózgu. Początkowa charakterystyka chorych była porównywalna między obiema ramionami oraz zbliżona do charakterystyki populacji ogółem.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie;

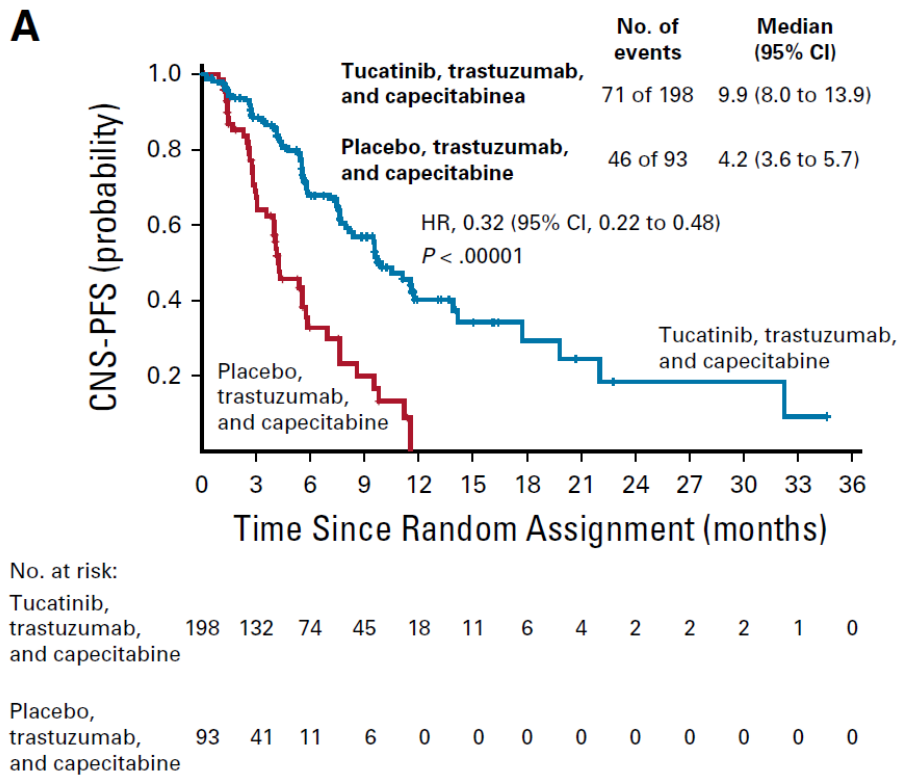
Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym

#### 6.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym

W badaniu *HER2CLIMB* mediana CNS-PFS wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca w grupie badanej oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Zastosowanie tukatynibu obniżyło o 68% ryzyko progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR: 0,32 (95% CI, 0,22; 0,48)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji. Wyniki mediany PFS według oceny badacza dla podgrupy chorych z aktywnymi i stabilnymi przerzutami do mózgu były spójne z wynikami przedstawionymi dla populacji z przerzutami do mózgu ogółem. W podgrupach tych wykazano również istotną statystycznie korzyść z zastosowania TUK w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym wykresie oraz tabeli.



**Rysunek 11.**  
**Czas wolny od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w populacji chorych z przerzutami do mózgu**

**Tabela 22.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>CNS-PFS – ocena według badacza</b>								
<i>HER2CLIMB (Lin 2020)</i>	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	9,9 (8,0; 13,9)	198	4,2 (3,6; 5,7)	93	0,32 (0,22; 0,48)	TAK p<0,0001
		Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	9,5 (7,5; 11,1)	118	4,1 (2,9; 5,6)	56	0,36 (0,22; 0,57)	TAK p<0,0001
		Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	13,9 (9,7; 32,2)	80	5,6 (3,0; 9,5)	37	0,31 (0,14; 0,67)	TAK p=0,002
		Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	8,1 (5,5; 11,6)	44	3,1 (1,4; 7,6)	22	b/d	TAK

### 6.1.2. Wskaźnik CNS-PFS

W badaniu *HER2CLIMB* 12-mies. wskaźnik CNS-PFS według badacza w populacji chorych z przerzutami do mózgu w momencie wynosił 40,2% w grupie badanej oraz 0% w grupie kontrolnej. Natomiast w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu 12-mies. wskaźnik PFS wyniósł 35,0% w grupie chorych leczonych TUK w porównaniu do 0,0% wśród chorych stosujących PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 23.**  
**Wskaźnik PFS**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
<b>Wskaźnik 12-mies. CNS-PFS ocena według badacza</b>							
<i>HER2CLIMB</i> (Mueller 2021)	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	40,2 (29,5; 50,6)	198	0 (n/o; n/o)	93	40,2
		Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	35,0 (23,2; 47,0)	118	0 (n/o; n/o)	56	35,0
		Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	53,3 (31,4; 71,0)	80	0 (n/o; n/o)	37	53,3

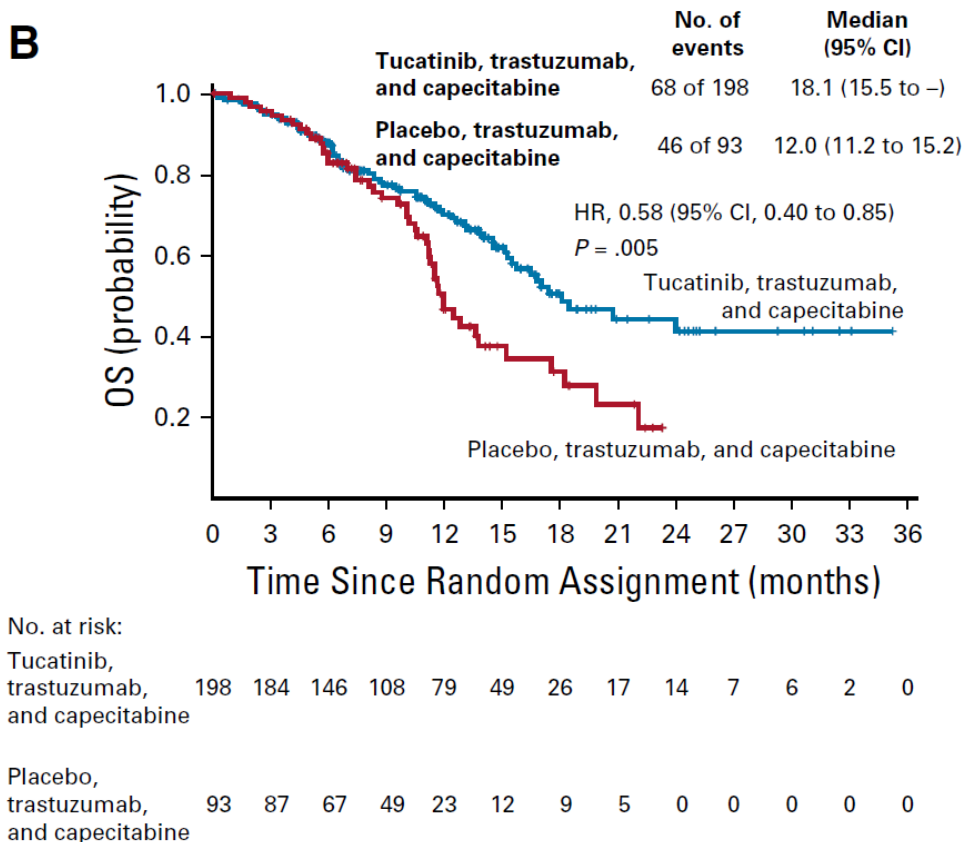


## 6.2. Przeżycie całkowite

### 6.2.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *HER2CLIMB* mediana czasu przeżycia całkowitego w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu wynosiła odpowiednio 18,1 miesiąca w grupie badanej i 12 miesięcy w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W populacji chorych z przerzutami do mózgu ryzyko zgonu było o 42% niższe w grupie leczonej TUK niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85)). W podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu zastosowanie tucatinibu zmniejszyło o 51% ryzyko zgonu (HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,80)). W podgrupie chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu różnica między grupami nie była istotna statystycznie, jednak podgrupa ta była najmniej liczna.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie i tabeli.



**Rysunek 12.**  
**Czas przeżycia całkowitego w populacji chorych z przerzutami do mózgu**

**Tabela 24.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS								
HER2CLIMB (Lin 2020)	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	18,1 (15,5; n/o)	198	12,0 (11,2; 15,2)	93	0,58 (0,40; 0,85)	TAK p=0,005
		Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	20,7 (15,1; n/o)	118	11,6 (10,5; 13,8)	56	0,49 (0,30; 0,80)	TAK p=0,004
		Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	15,7 (13,8; n/o)	80	13,6 (10,2; 22,0)	37	0,88 (0,45; 1,70)	NIE p=0,696
		Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	16,5 (12,4; n/o)	44	11,2 (6,0; 19,9)	22	b/d	TAK

## 6.2.2. Wskaźnik OS

W badaniu *HER2CLIMB* w populacji chorych z przerzutami do mózgu wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 70,1% w grupie badanej oraz 46,7% w grupie kontrolnej. W podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu wskaźnik 12-mies. OS wyniósł 71,7% w ramieniu badanym i 41,1% w ramieniu kontrolnym.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 25.**  
**Wskaźnik OS**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N	Wskaźnik (95% CI) [%]	N	
<b>Wskaźnik 12-mies. OS</b>							
<i>HER2CLIMB</i> (Mueller 2021)	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	70,1 (62,1; 76,7)	198	46,7 (33,9; 58,4)	93	23,4
		Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	71,7 (61,4; 79,7)	118	41,1 (25,5; 56,1)	56	30,6
		Stabilne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	67,6 (53,8; 78,0)	80	55,6 (34,1; 72,6)	37	12,0

---

### 6.3. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie

Wśród 75 chorych z badania *HER2CLIMB* z aktywnymi przerzutami do mózgu oraz mierzalną chorobą wewnątrzczaszkową potwierdzona wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 47,3% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 20% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej ( $p=0,03$ ). Należy ponadto zauważyć, że nawet w przypadku podgrupy chorych z nieleczonymi, aktywnymi przerzutami do mózgu ORR zdecydowanie częściej wystąpiła wśród chorych leczonych tukatynibem (47,1%) niż w ramieniu kontrolnym (16,7%). Różnica między ramionami nie była jednak istotna statystycznie, co najprawdopodobniej wynika z niewielkiej liczebności podgrup.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Częstość występowania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie</b>											
HER2CLIMB (Lin 2020)	14 mies.	Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	ORR	26 (47,3)	55	4 (20,0)	20	3,59 (1,06; 12,11)	0,27 (0,05; 0,49)	4 (3; 20)	TAK p=0.03
			CR	3 (5,5)		1 (5,0)		1,10 (0,11; 11,19)	0,005 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
			PR	23 (41,8)		3 (15,0)		4,07 (1,07; 15,54)	0,27 (0,06; 0,47)	4 (3; 17)	TAK
			SD	24 (43,6)		16 (80,0)		0,19 (0,06; 0,65)	-0,36 (-0,58; -0,14)	3 (2; 8)	TAK
			PD	2 (3,6)		0 (0,0)		3,98 (0,17; 93,48)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			Brak danych	3 (5,5)		0 (0,0)		4,06 (0,30; 54,36)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
	Nieleczone, aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	ORR	8 (47,1)	17	1 (16,7)	6	4,44 (0,42; 46,55)	0,30 (-0,08; 0,68)	n/d	NIE	

Wśród chorych, u których wystąpiła potwierdzona wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie mediana czasu jej trwania wyniosła 6,8 miesiąca oraz 3 miesiące odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 27.**  
**Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
			Mediana (95% CI) [%]	N	Mediana (95% CI) [%]	N	
<b>DOR-IC</b>							
<i>HER2CLIMB (Mueller 2021)</i>	14 mies.	Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	6,8 (5,5; 16,4)	26	3,0 (3,0; 10,3)	4	3,8

Szacowany odsetek chorych z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie utrzymującą się przez 6 lub 12 miesięcy wynosił odpowiednio 72,7% i 28,3% w ramieniu interwencji w porównaniu z 25,0% i 0% w ramieniu kontrolnym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 28.**  
**Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą 6 oraz 12 miesięcy**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie trwająca 6 miesięcy</b>										
<i>HER2CLIMB (Lin 2020)</i>	14 mies.	ORR-IC	40 (72,7)	55	5 (25,0)	20	8,00 (2,47; 25,86)	0,48 (0,25; 0,70)	3 (2; 4)	TAK p=0.03
<b>Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie trwająca 12 miesięcy</b>										
<i>HER2CLIMB (Lin 2020)</i>	14 mies.	ORR-IC	b/d (28,3)	b/d	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d

**Tabela 29.**  
**Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą 6 oraz 12 miesięcy**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		Różnica
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
<b>Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie trwająca 6 miesięcy</b>							
<i>HER2CLIMB (Mueller 2021)</i>	14 mies.	Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	72,7 (48,9; 86,8)	55	25,0 (0,9; 66,5)	20	47,7
<b>Wewnątrzczaszkowa potwierdzona odpowiedź na leczenie trwająca 12 miesięcy</b>							
<i>HER2CLIMB (Mueller 2021)</i>	14 mies.	Aktywne przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	28,3 (8,0; 53,2)	55	0 (n/o; n/o)	20	28,3

## 6.4. Czas do wtórnej progresji

Wśród chorych, u których wystąpiła progresja choroby wewnątrzczaszkowej, zastosowano terapię miejscową, a następnie konturowano przydzielone leczenie. W tej podgrupie chorych mediana czasu od randomizacji do wystąpienia wtórnej progresji (choroby wewnątrzczaszkowej lub trzewnej) lub zgonu wyniosła 15,9 miesiąca w ramieniu interwencji i 9,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR: 0,29; 95% CI: 0,11; 0,77). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść tukatynibu.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane.

**Tabela 30.**  
**Czas od randomizacji do wtórnej progresji lub zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas od randomizacji do wtórnej progresji lub zgonu								
<i>HER2CLIMB (Lin 2020)</i>	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	15,9 (11,7; 28,2)	21	9,7 (4,9; 12,0)	9	0,29 (0,11; 0,77)	TAK p=0,009

Mediana czasu od progresji wewnątrzczaszkowej do wtórnej progresji (choroby wewnątrzczaszkowej lub trzewnej) lub zgonu wynosiła 7,6 miesiąca w grupie interwencji w porównaniu z 3,1 miesiąca w grupie kontrolnej (HR: 0,33; 95% CI: 0,13; 0,85).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Czas od progresji w mózgu do wtórnej progresji lub zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas od progresji w mózgu do wtórnej progresji lub zgonu								



Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<i>HER2CLIMB (Lin 2020)</i>	14 mies.	Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	7,6 (3,9; 11,3)	21	3,1 (1,2; 4,1)	9	0,33 (0,13; 0,85)	TAK p=0,02

---

## **7. Długoterminowa ocena skuteczności TUK+TRA+KAP na podstawie przedłużenia badania *HER2CLIMB***

Ocenę skuteczności tukatynibu przeprowadzono na podstawie badania *HER2CLIMB* (publikacja *Curigliano 2021*).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊕ przeżycie całkowite.

Po zakończeniu badania głównego w etapie przedłużonym zniesione zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania *cross-over* i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z datą odcięcia 8 lutego 2021 roku, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania). Chorzy w grupie badanej ukończyli 10 (mediana; zakres: 1; 74) cykli leczenia. Mediana leczenia tukatynibem wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: <0,1; 52,0).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

---

## 7.1. PFS

### 7.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,6 miesiąca mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,6 miesiąca.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 32.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP	
			Mediana (95% CI)	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – ocena według badacza	7,6 (6,9; 8,3)	119

### 7.1.2. Wskaźnik PFS

W etapie przedłużonym badania *HER2CLIMB* wskaźnik 12-mies. PFS wyniósł 29% w grupie chorych leczonych tukatynibem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**  
**Wskaźnik PFS**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP	
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Wskaźnik 12-miesięczny PFS	29 (24; 34)	119

## 7.2. Przeżycie całkowite

### 7.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,6 miesiąca mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,7 miesiąca.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 34.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP	
			Mediana (95% CI)	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Czas przeżycia całkowitego	24,7 (21,6; 28,9)	119

### 7.2.2. Wskaźnik OS

W etapie przedłużonym badania *HER2CLIMB* wskaźnik 24-mies. OS wyniósł 51% w grupie badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 35.**  
**Wskaźnik OS**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres)	Punkt końcowy	TUK+TRA+KAP	
			Wskaźnik (95% CI) [%]	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Wskaźnik 24-miesięczny OS	51 (46; 56)	119

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [Redacted text]

 [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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

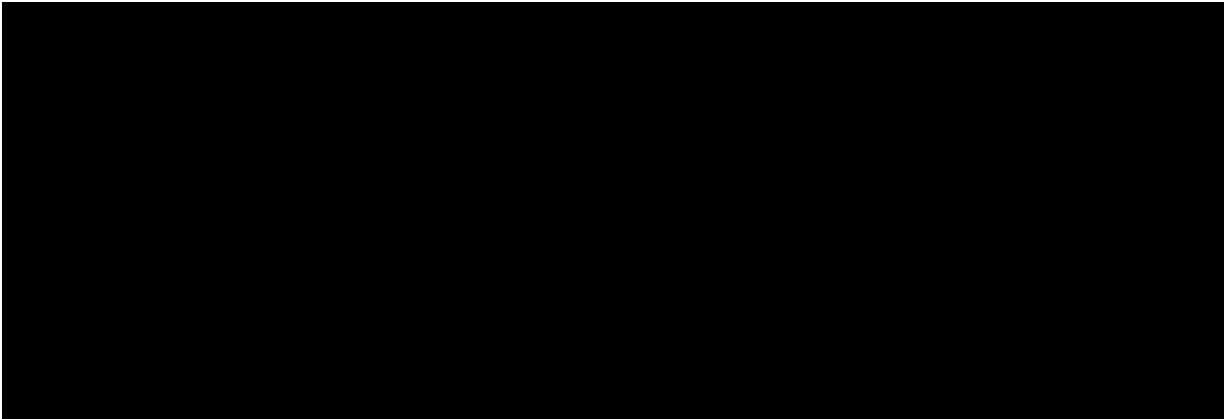
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

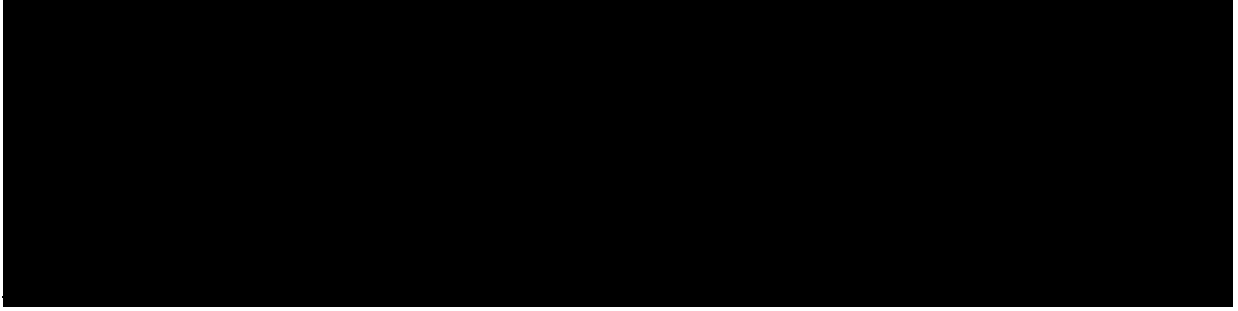
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



---

## 9. Ocena bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP vs PLC+TRA+KAP na podstawie randomizowanego badania *HER2CLIMB*

Ocenę bezpieczeństwa tukatynibu przeprowadzono na podstawie publikacji *Curigliano 2021*, *Murthy 2020* oraz *Danych od Wnioskodawcy*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgon z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*);
- ⊕ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ⊕ TEAE prowadzące do przerwania leczenia;
- ⊕ TEAE prowadzące do modyfikacji dawki.

Wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, mediana leczenia wynosiła 5,8 miesięcy (zakres: <0,1; 35,1) dla grupy badanej i 4,4 miesiąca (zakres: <0,1; 24,0) dla grupy kontrolnej. W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14 miesięcy.

Ze względu na fakt, że czas trwania terapii w ramieniu TUK był dłuższy niż w ramieniu PLC w ramach analizy bezpieczeństwa odstąpiono od analizy istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

---

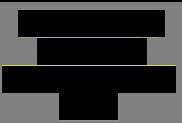





## **9.1. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia**

W badaniu *HER2CLIMB* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych miał miejsce wśród 1,5% (n=6) chorych w ramieniu TUK oraz 2,5% (n=5) chorych w grupie PLC.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 42.**

**Częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Zgon z powodu TEAE	Ogółem	6* (1,5)	404	5** (2,5)	197	0,58 (0,17; 1,92)	-0,01 (-0,04; 0,01)	N/O
										

\*zgony wśród chorych w grupie TUK były konsekwencją: zatrzymania akcji serca, niewydolności serca, odwodnienia, zespołu dysfunkcji wielonarządowej, sepsy oraz wstrząsu septycznego;

\*\*zgony wśród chorych w grupie PLC były konsekwencją: zatrzymania akcji serca, zespołu dysfunkcji wielonarządowej, zawału mięśnia sercowego, sepsy oraz zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej.

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---





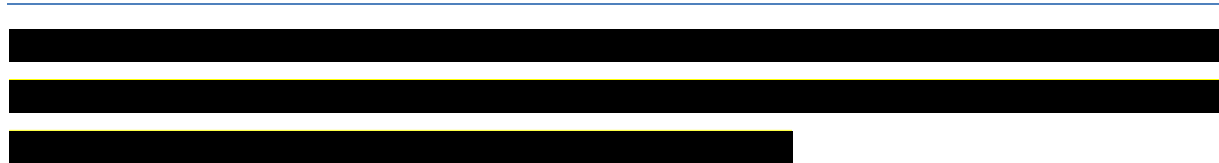
### 9.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *HER2CLIMB* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 99,3% chorych w grupie badanej oraz u 97,0% chorych z grupy kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia wyniosła 55,2% u chorych z ramienia TUK oraz 48,7% wśród chorych z grupy PLC.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych w grupie otrzymującej tukatynib były: biegunka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie i wymioty, a większość zdarzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego obserwowanymi u chorych z grupy badanej były: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie.



Kolejno, wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród chorych obserwowano zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz nudności. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT było w większości przypadków niewielkie, przemijające i odwracalne. Co najmniej 3. stopień nasilenia wystąpił odpowiednio u 5,4% i 4,5% chorych w grupie badanej oraz u 0,5% chorych w grupie otrzymującej placebo zarówno w przypadku aminotransferazy alaninowej, jak i asparaginianowej. Podwyższenie stężenia bilirubiny dowolnego stopnia wystąpiło u 18,6% chorych w ramieniu interwencji i u 10,2% chorych w ramieniu kontrolnym. Podwyższenie stężenia bilirubiny o co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiło u mniejszego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej (0,7% vs. 2,5%). Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy zaobserwowano u 13,9% chorych w grupie otrzymującej tukatynib i u 1,5% w grupie otrzymującej placebo. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło wcześniej, pozostało nieistotne klinicznie, było odwracalne, nie prowadziło do uszkodzenia nerek podczas leczenia i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu tych zdarzeń.



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

---

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	401 (99,3)	404	191 (97,0)	197	4,20 (1,04; 16,97)	0,02 (-0,002; 0,05)	N/O
			≥3.	223 (55,2)		96 (48,7)		1,30 (0,92; 1,82)	0,06 (-0,02; 0,15)	N/O
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	43 (10,6)	404	15 (7,6)	197	1,45 (0,78; 2,67)	0,03 (-0,02; 0,08)	N/O
		Zapalenie płuc	≥3.	5 (1,2)		1 (0,5)		2,46 (0,29; 21,17)	0,01 (-0,01; 0,02)	N/O
		Posocznica	≥3.	4 (1,0)		1 (0,5)		1,96 (0,22; 17,65)	0,0048 (-0,01; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Niedokrwistość	Ogółem	80 (19,8)	404	23 (11,7)	197	1,87 (1,13; 3,08)	0,08 (0,02; 0,14)	N/O
			≥3.	15 (3,7)		5 (2,5)		1,48 (0,53; 4,13)	0,01 (-0,02; 0,04)	N/O
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Neutropenia	≥3.	9 (2,2)		9 (4,6)		0,48 (0,19; 1,22)	-0,02 (-0,06; 0,01)	N/O
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Obniżenie apetytu	Ogółem	100 (24,8)	404	39 (19,8)	197	1,33 (0,88; 2,02)	0,05 (-0,02; 0,12)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			≥3.	2 (0,5)		0 (0,0)		4,44 (0,23; 85,20)	0,01 (-0,01; 0,02)	N/O
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Hipokaliemia	Ogółem	64 (15,8)		24 (12,2)		1,36 (0,82; 2,25)	0,04 (-0,02; 0,09)	N/O
			≥3.	13 (3,2)		10 (5,1)		0,62 (0,27; 1,44)	-0,02 (-0,05; 0,02)	N/O
		Hipofosfatemia	≥3.	11 (2,7)		4 (2,0)		1,35 (0,42; 4,30)	0,01 (-0,02; 0,03)	N/O
		Odwodnienie	≥3.	4 (1,0)		3 (1,5)		0,65 (0,14; 2,92)	-0,01 (-0,02; 0,01)	N/O
		Hiponatremia	≥3.	4 (1,0)		2 (1,0)		0,97 (0,18; 5,37)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	N/O
		Hiperglikemia	≥3.	4 (1,0)		0 (0,0)		4,46 (0,55; 36,16)	0,01 (-0,003; 0,02)	N/O
		<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Obwodowa neuropatia czuciowa	Ogółem	47 (11,6)	404	12 (6,1)	197	2,03 (1,05; 3,92)	0,06 (0,01; 0,10)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Zawroty głowy	Ogółem	45 (11,1)	404	27 (13,7)	197	0,79 (0,47; 1,32)	-0,03 (-0,08; 0,03)	N/O
		Omdlenia	≥3.	6 (1,5)		2 (1,0)		1,47 (0,29; 7,35)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Nadciśnienie	≥3.	5 (1,2)	404	4 (2,0)	197	0,60 (0,16; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	N/O
		Hipotensja	≥3.	4 (1,0)		0 (0,0)		4,46 (0,55; 36,16)	0,01 (-0,003; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Kaszel	Ogółem	57 (14,1)	404	23 (11,7)	197	1,24 (0,74; 2,08)	0,02 (-0,03; 0,08)	N/O
		Duszności	Ogółem	48 (11,9)		23 (11,7)		1,02 (0,60; 1,73)	0,002 (-0,05; 0,06)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥3.	7 (1,7)		10 (5,1)		0,33 (0,12; 0,88)	-0,03 (-0,07; -0,0002)	N/O	
			Krwotok z nosa	Ogółem		47 (11,6)		10 (5,1)	2,46 (1,22; 4,98)	0,07 (0,02; 0,11)	N/O
			Zatorowość płucna	≥3.		13 (3,2)		4 (2,0)	1,60 (0,52; 4,99)	0,01 (-0,01; 0,04)	N/O
			Wysięk w opłucnej	≥3.		5 (1,2)		4 (2,0)	0,60 (0,16; 2,28)	-0,01 (-0,03; 0,01)	N/O
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Biegunka	Ogółem	327 (80,9)	404	105 (53,3)	197	3,72 (2,56; 5,41)	0,28 (0,20; 0,36)	N/O	
			1.	175 (43,3)		63 (32,0)		1,63 (1,14; 2,33)	0,11 (0,03; 0,19)	N/O	
			2.	100 (24,8)		25 (12,7)		2,26 (1,41; 3,64)	0,12 (0,06; 0,18)	N/O	
			≥3.	52 (12,9)		17 (8,6)		1,56 (0,88; 2,78)	0,04 (-0,01; 0,09)	N/O	
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Nudności	Ogółem	236 (58,4)	404	86 (43,7)	197	1,81 (1,29; 2,56)	0,15 (0,06; 0,23)	N/O	
			≥3.	15 (3,7)		6 (3,0)		1,23 (0,47; 3,21)	0,01 (-0,02; 0,04)	N/O	
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Wymioty	Ogółem	145 (35,9)	404	50 (25,4)	197	1,65 (1,13; 2,41)	0,11 (0,03; 0,18)	N/O	
			≥3.	12 (3,0)		7 (3,6)		0,83 (0,32; 2,14)	-0,01 (-0,04; 0,02)	N/O	
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	103 (25,5)	404	28 (14,2)	197	2,07 (1,31; 3,27)	0,11 (0,05; 0,18)	N/O	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			≥3.	10 (2,5)		1 (0,5)		4,97 (0,63; 39,14)	0,02 (0,002; 0,04)	N/O
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zaparcia	Ogółem	59 (14,6)	404	39 (19,8)	197	0,69 (0,44; 1,08)	-0,05 (-0,12; 0,01)	N/O
		Ból brzucha	Ogółem	59 (14,6)		31 (15,7)		0,92 (0,57; 1,47)	-0,01 (-0,07; 0,05)	N/O
		Dyspepsja	Ogółem	43 (10,6)		19 (9,6)		1,12 (0,63; 1,97)	0,01 (-0,04; 0,06)	N/O
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Hiperbilirubinemia	Ogółem	75 (18,6)	404	20 (10,2)	197	2,02 (1,19; 3,41)	0,08 (0,03; 0,14)	N/O
			≥3.	3 (0,7)		5 (2,5)		0,29 (0,07; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	N/O
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Ogółem	256 (63,4)	404	104 (52,8)	197	1,55 (1,10; 2,18)	0,11 (0,02; 0,19)	N/O
			≥3.	53 (13,1)		18 (9,1)		1,50 (0,85; 2,64)	0,04 (-0,01; 0,09)	N/O
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Ból stawów	Ogółem	59 (14,6)	404	9 (4,6)	197	3,57 (1,73; 7,37)	0,10 (0,06; 0,15)	N/O
		Ból pleców	Ogółem	45 (11,1)		23 (11,7)		0,95 (0,56; 1,62)	-0,01 (-0,06; 0,05)	N/O
		Ból w kończynach	Ogółem	42 (10,4)		17 (8,6)		1,23 (0,68; 2,22)	0,02 (-0,03; 0,07)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Oslabienie mięśni	≥3.	4 (1,0)		2 (1,0)		0,97 (0,18; 5,37)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zmęczenie	Ogółem	182 (45,0)	404	85 (43,1)	197	1,08 (0,77; 1,52)	0,02 (-0,07; 0,10)	N/O
			≥3.	19 (4,7)		8 (4,1)		1,17 (0,50; 2,71)	0,01 (-0,03; 0,04)	N/O
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Ból głowy	Ogółem	87 (21,5)		40 (20,3)		1,08 (0,71; 1,64)	0,01 (-0,06; 0,08)	N/O
			≥3.	2 (0,5)		3 (1,5)		0,32 (0,05; 1,94)	-0,01 (-0,03; 0,01)	N/O
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Obrzęk obwodowy	Ogółem	42 (10,4)	20 (10,2)	1,03 (0,59; 1,80)	0,002 (-0,05; 0,05)	N/O		
<b>Badania diagnostyczne</b>										
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem	86 (21,3)	404	22 (11,2)	197	2,15 (1,30; 3,56)	0,10 (0,04; 0,16)	N/O
			≥3.	18 (4,5)		1 (0,5)		9,14 (1,21; 68,97)	0,04 (0,02; 0,06)	N/O
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zwiększona aktywność AIAT	Ogółem	81 (20,0)		13 (6,6)		3,55 (1,92; 6,55)	0,13 (0,08; 0,19)	N/O
			≥3.	22 (5,4)		1 (0,5)		11,29 (1,51; 84,36)	0,05 (0,03; 0,07)	N/O
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ogółem	56 (13,9)	3 (1,5)	10,41 (3,21; 33,69)	0,12 (0,09; 0,16)	N/O		



Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Spadek masy ciała	Ogółem	54 (13,4)		11 (5,6)		2,61 (1,33; 5,11)	0,08 (0,03; 0,12)	N/O
			≥3.	4 (1,0)		1 (0,5)		1,96 (0,22; 17,65)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O

---

## 9.4. TEAE prowadzące do przerwania leczenia

Przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które powstały w trakcie leczenia było nieznacznie częstsze w grupie otrzymującej tukatynib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania stosowania tukatynibu u 5,7% chorych, a placebo u 3,0% chorych. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz biegunka były najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, doprowadzając do przerwania leczenia tukatynibem wśród 1% chorych w obydwu przypadkach. Przerwanie leczenia w grupie placebo dla tych zdarzeń zostało odnotowane wśród 0,5% chorych. Wśród pozostałych przyczyn przerwania leczenia należy wymienić inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności oraz wymioty oraz hiperbilirubinemię oraz zwiększenie aktywności AspAT.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

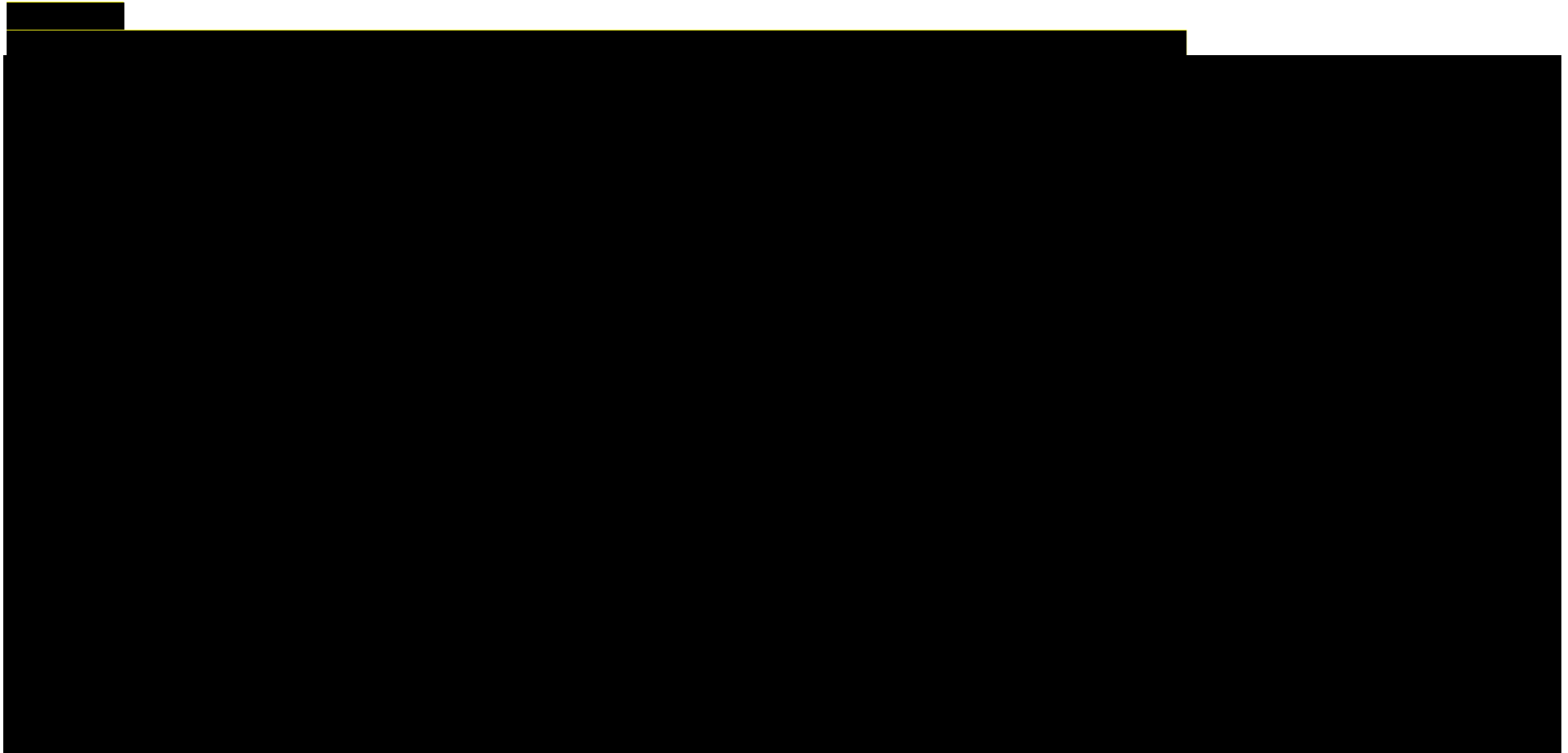
---

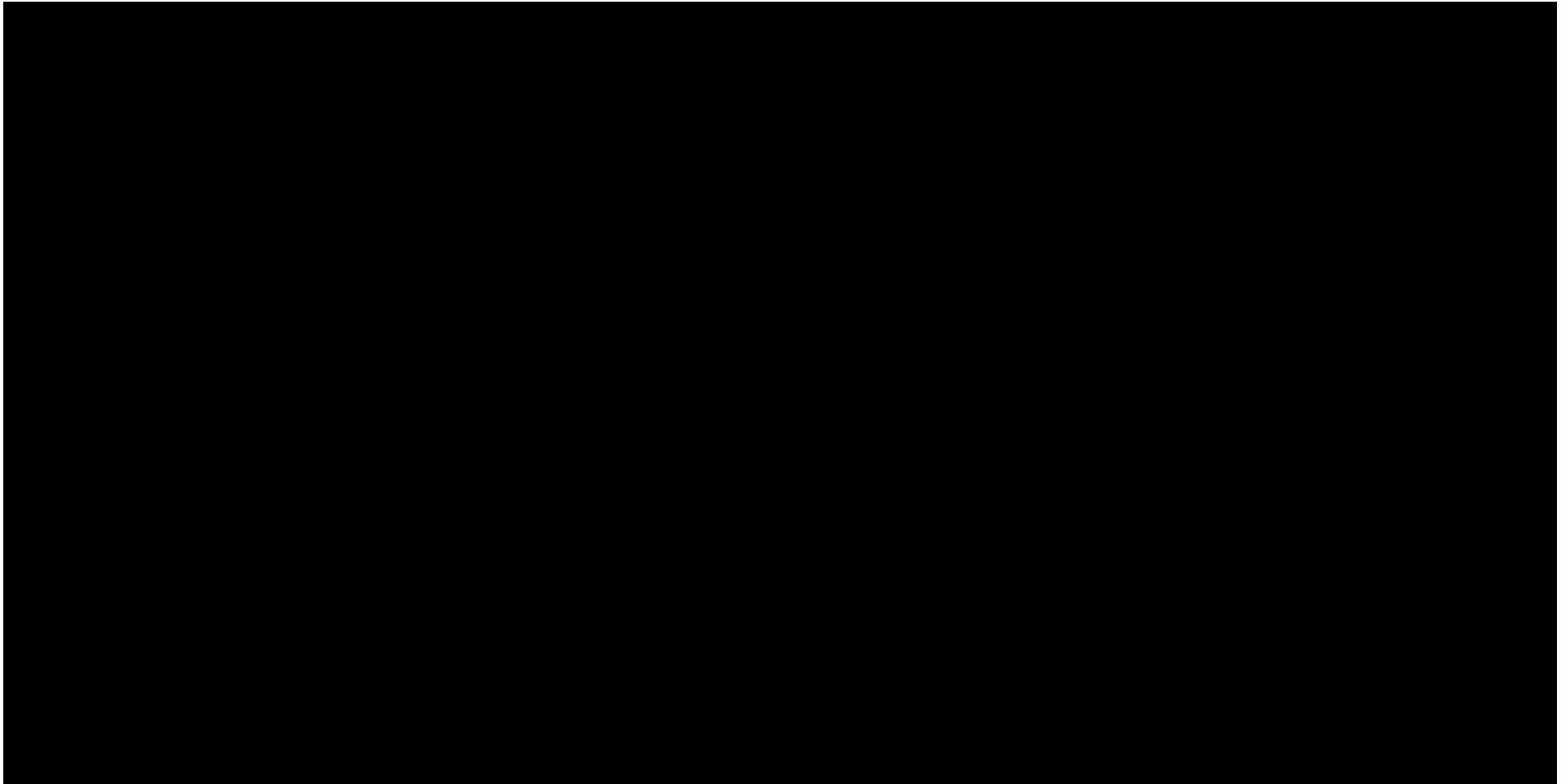
**Tabela 45.**  
**Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia.**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	TEAE prowadzące do przerwania stosowania TUK/PLC	Ogółem	23 (5,7)	404	6 (3,0)	197	1,92 (0,77; 4,80)	0,03 (-0,01; 0,06)	N/O
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Posocznica	Ogółem	2 (0,5)	404	1 (0,5)	197	0,98 (0,09; 10,82)	0,0001 (-0,01; 0,01)	N/O
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Niewydolność oddechowa	Ogółem	2 (0,5)	404	0 (0,0)	197	4,44 (0,23; 85,20)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Nudności	Ogółem	2 (0,5)	404	0 (0,0)	197	4,44 (0,23; 85,20)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O
		Wymioty		3 (0,7)		0 (0,0)		4,45 (0,40; 49,76)	0,01 (-0,004; 0,02)	N/O

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Populacja	TUK+TRA+KAP		PLC+TRA+KAP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Biegunka		4 (1,0)		1 (0,5)		1,96 (0,22; 17,65)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Hiperbilirubinemia	Ogółem	3 (0,7)	404	1 (0,5)	197	1,47 (0,15; 14,19)	0,002 (-0,01; 0,02)	N/O
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>HER2CLIMB (Murthy 2020)</i>	14 mies.	Zwiększenie aktywności AlAT	Ogółem	4 (1,0)	404	1 (0,5)	197	1,96 (0,22; 17,65)	0,005 (-0,01; 0,02)	N/O
		Zwiększenie aktywności AspAT		3 (0,7)		1 (0,5)		1,47 (0,15; 14,19)	0,002 (-0,01; 0,02)	N/O



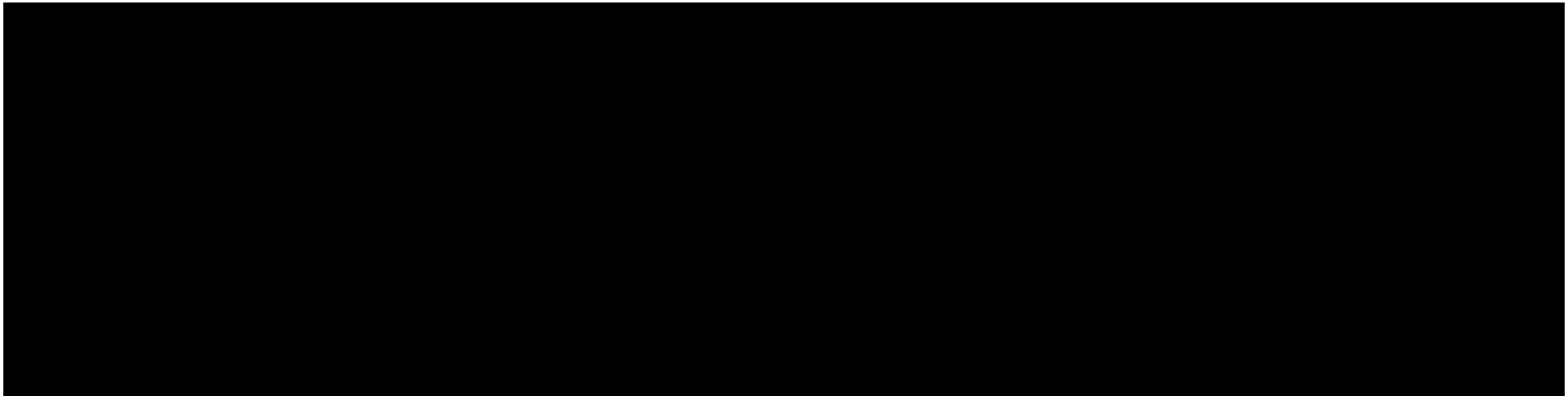




---

[Redacted text block]

---





## 10. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP na podstawie przedłużenia badania HER2CLIMB

Ocenę bezpieczeństwa tukatynibu przeprowadzono na podstawie przedłużenia badania HER2CLIMB (publikacja *Curigliano 2021*).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgon z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*);
- ⊕ ciężkie TEAE;
- ⊕ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ⊕ TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

Po zakończeniu badania głównego w etapie przedłużonym zniesione zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania *cross-over* i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dane z datą odcięcia 8 lutego 2021 roku, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 29,6 miesięcy (dodatkowe 15,6 miesiąca względem głównego badania). Chorzy w grupie badanej ukończyli 10 (mediana; zakres: 1; 74) cykli leczenia. Mediana leczenia tukatynibem wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: <0,1; 52,0).

Profil bezpieczeństwa skojarzonego stosowania tukatynibu w trakcie dodatkowej obserwacji (*Curigliano 2021*) był zgodny z analizą pierwotną – nie odnotowano nowych sygnałów o bezpieczeństwie oraz zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. Ponadto dodatkowa obserwacja nie wykazała znaczącego zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, a tylko jeden chory przerwał stosowanie tukatynibu z powodu zdarzenia niepożądanego w czasie, który upłynął od analizy pierwotnej.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

## 10.1. Zgon z powodu TEAE

W etapie przedłużonym zgon z powodu TEAE odnotowano u 1,5% chorych otrzymujących TUK+TRA+KAP.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

**Częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP	
				n (%)	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Zgon z powodu TEAE	Ogółem	6 (1,5)	404

## 10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W okresie obserwacji wynoszącym 29,6 miesiąca ciężkie TEAE wystąpiły u 30,4% chorych stosujących TUK.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP	
				n (%)	N
<i>HER2CLIMB (Curigliano 2021)</i>	29,6 mies.	Ciężkie TEAE	Ogółem	123 (30,4)	404

## 10.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Podczas 29,6 miesięcy obserwacji najczęstsze zdarzenia niepożądane u chorych przyjmujących skojarzenie tukatynibu (biegunka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE, *ang. palmoplantar erythrodysesthesia*), nudności, zmęczenie i wymioty) nadal występowały głównie w stopniu 1. lub 2., a ich ogólna częstość nie uległa zmianie względem głównego etapu badania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia

3. lub wyższego u chorych przyjmujących skojarzenie tukatynibu (PPE, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie) również pozostała stabilna podczas przedłużonego okresu obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	401 (99,3)	404
			≥3.	245 (60,6)	
		Zapalenie płuc	≥3.	5 (1,2)	
		Posocznica	≥3.	4 (1,0)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Niedokrwistość	Ogółem	88 (21,8)	404
			≥3.	17 (4,2)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Obniżenie apetytu	Ogółem	105 (26,0)	404
			≥3.	3 (0,7)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Biegunka	Ogółem	331 (81,9)	404
			≥3.	53 (13,1)	
		Nudności	Ogółem	243 (60,1)	
			≥3.	16 (4,0)	
		Wymioty	Ogółem	152 (37,6)	
			≥3.	13 (3,2)	
		Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	105 (26,0)	
			≥3.	10 (2,5)	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Hiperbilirubinemia	Ogółem	81 (20,0)	404
			≥3.	4 (1,0)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Ogółem	264 (65,3)	404
			≥3.	57 (14,1)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
	29,6 mies.	Zmęczenie	Ogółem	193 (47,8)	404

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP	
				n (%)	N
HER2CLIMB (Curigliano 2021)		Ból głowy	≥3.	22 (5,4)	
			Ogółem	96 (23,8)	
			≥3.	3 (0,7)	
<b>Badania diagnostyczne</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	Zwiększenie aktywności AspAT	Ogółem	89 (22,0)	404
			≥3.	19 (4,7)	
		Zwiększenie aktywności AIAT	Ogółem	85 (21,0)	
			≥3.	23 (5,7)	

## 10.4. TEAE prowadzące do przerwania leczenia

W przedłużonym okresie obserwacji stosowanie tukatynibu z powodu wystąpienia TEAE przerwało 5,9% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia.**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (mies.)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TUK+TRA+KAP	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
HER2CLIMB (Curigliano 2021)	29,6 mies.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	52 (12,9)	404
	29,6 mies.	TEAE prowadzące do przerwania stosowania TUK/PLC		24 (5,9)	
	29,6 mies.	TEAE prowadzące do przerwania stosowania KAP		47 (11,6)	
	29,6 mies.	TEAE prowadzące do przerwania stosowania TRA		17 (4,2)	

[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]

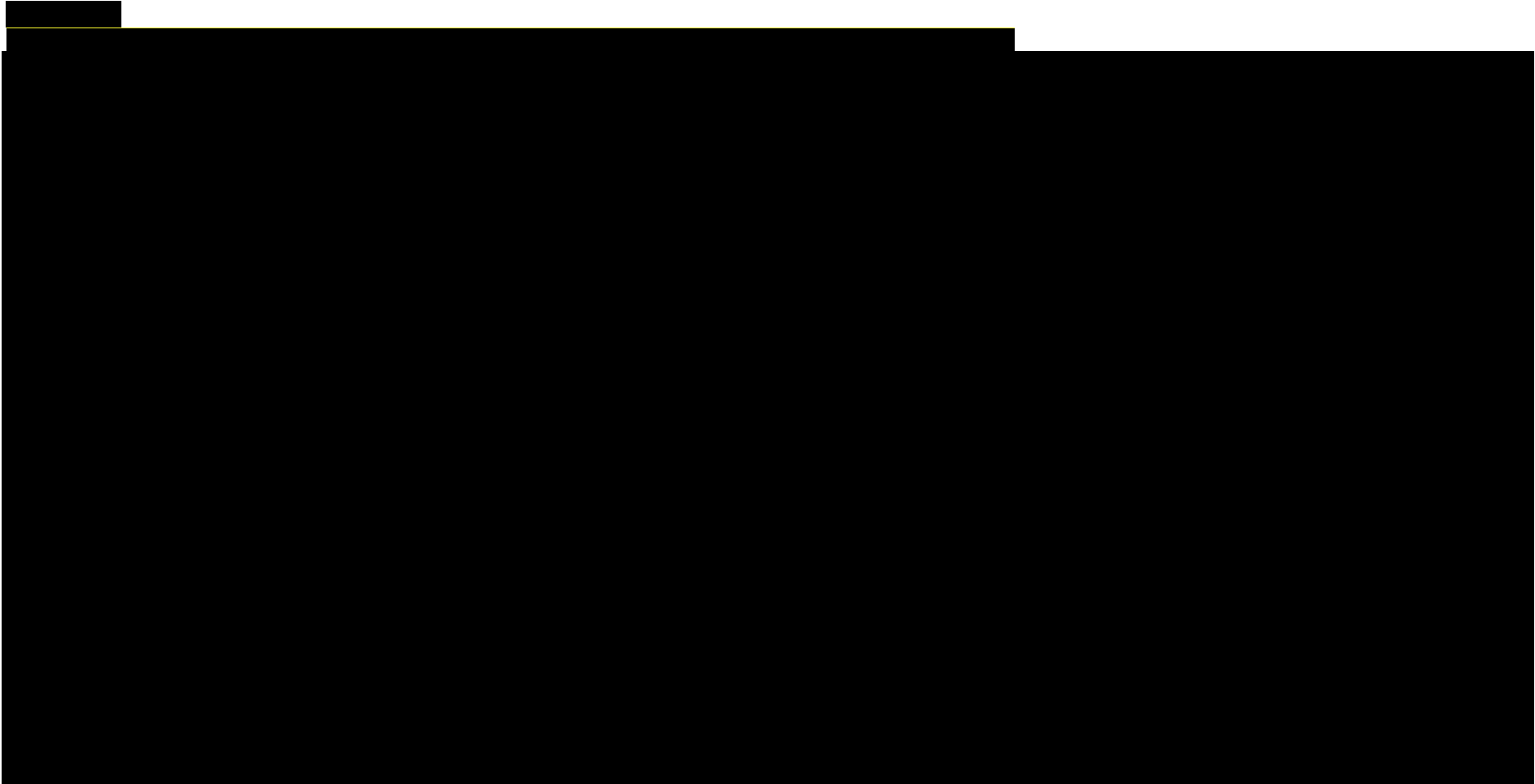
[REDACTED]

[REDACTED]

---

[Redacted text block]

---



---

## 12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2021*.

W docelowej populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, nie istnieją ustalone standardy postępowania. Dostępna terapia składa się zwykle z chemioterapii w monoterapii lub w połączeniu z trastuzumabem, ale żaden pojedynczy schemat nie został zatwierdzony do stosowania po leczeniu trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1. Ponadto, obserwuje się ograniczoną skuteczność stosowanych schematów, z raportowaną medianą PFS wynoszącą od 3,3 do 4,9 miesiąca i medianą OS wynoszącą od 15,8 do 17,2 miesiąca.

W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba dalszej terapii celowanej, również u chorych z przerzutami do mózgu. Nie istnieje obecnie leczenie systemowe zatwierdzone dla tego wskazania, a przerzuty do mózgu stanowią poważny problem kliniczny w tej populacji chorych. U kobiet z zaawansowanym rakiem piersi HER2+ i przerzutami do mózgu, u których nastąpiła progresja mimo zastosowania kilku leków anty-HER2, rokowania pozostają bardzo złe.

W badaniach wykazano, że korzyści z zastosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1 należy uznać za istotne klinicznie, ponieważ osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli czas wolny od progresji choroby, który było o 2,2 miesiąca dłuższy w grupie interwencji badanej niż w grupie PLC.

Ponadto, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy czas całkowitego przeżycia wykazuje klinicznie istotną poprawę o 4,5 miesiąca, pomimo tylko częściowo dojrzałych danych z ~30% zdarzeń w ramieniu tukatynibu. PFS u chorych z przerzutami do mózgu na początku badania również uległo poprawie o 2,2 miesiąca, zatem skuteczność leczenia z zastosowaniem tukatynibu wykazano także w tej populacji chorych. Znamiennej statystycznie poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi zarówno w populacji chorych ogółem, jak i chorych z przerzutami do mózgu.

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tukatynibem była możliwa do opanowania i dotyczyła głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej

---



z podawaniem tukatynibu i/lub kapecytabiny. Profil bezpieczeństwa nie uległ istotnym zmianom wraz z uaktualnionymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa oraz dłuższą medianą ekspozycji, dlatego bezpieczeństwo stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną należy uznać za akceptowalne.

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy OS jest częściowo dojrzały, a dane wykazały istotną statystycznie poprawę przy medianie czasu obserwacji wynoszącej około 14 miesięcy. W związku z tym CHMP nałożyło obowiązek przedstawienia ostatecznych danych z badania HER2CLIMB dotyczących PFS i OS, jako badania skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Tukysa® stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, oceniono jako korzystny.**

## 13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Tukysa® [ChPL Tukysa®];
- ⊕ RMP 2021 [RMP Tukysa® 2021];
- ⊕ dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- ⊕ dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 13.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 13.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Badania laboratoryjne

##### *Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT oraz zwiększenie stężenia bilirubiny*

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie zwiększonej aktywności AIAT i AspAT oraz zwiększonego stężenia bilirubiny. Należy kontrolować aktywność AIAT i AspAT

---

oraz stężenie bilirubiny co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie.

#### *Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek*

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny (średnie zwiększenie o 30%) w wyniku zahamowania transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, bez zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych. Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak azot mocznikowy we krwi (BUN, ang. *blood urea nitrogen*), cystatyna C lub obliczony przepływ kłębkowy (GFR, ang. *glomerular filtration rate*), które nie opierają się na kreatynie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek.

#### **Biegunka**

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie biegunki, w tym zdarzenia ciężkie, takie jak odwodnienie, niedociśnienie, ostre uszkodzenie nerek i zgon. W razie wystąpienia biegunki należy podać leki przeciwbiegunkowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W razie wystąpienia biegunki o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć dawkę lub przerwać na stałe leczenie. Należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aby wykluczyć zakaźne przyczyny biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).

#### **Toksyczny wpływ na zarodek i płód**

Wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania tukatynibu wskazują, że może on wywierać szkodliwy wpływ na płód w przypadku podawania go kobiecie w ciąży. W badaniach na zwierzętach dotyczących reprodukcji podawanie tukatynibu ciężarnym samicom królików w okresie tworzenia się narządów powodowało nieprawidłowości u płodów przy ekspozycji samicy zbliżonej do ekspozycji klinicznej na zalecaną dawkę. Należy poinformować kobietę w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki. Chorym, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

---

---

### **Wrażliwe substraty CYP3A**

Tukatynib jest silnym inhibitorem CYP3A. W związku z tym tukatynib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia takiego produktu leczniczego w osoczu. W trakcie jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z treścią ChPL innych produktów, aby uzyskać zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A. Należy unikać jednoczesnego leczenia tukatynibem i substratami CYP3A w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

### **Substraty P-gp**

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z substratem P-gp zwiększało stężenie substratu P-gp w osoczu, co może zwiększać toksyczność związaną z substratem P-gp. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów P-gp (w tym wrażliwego substratu jelitowego, takiego jak dabigatran) zgodnie z ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego i substraty P-gp należy podawać z zachowaniem ostrożności w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności.

### **Silne induktory CYP3A/umiarkowane induktory CYP2C8**

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8 zmniejszało stężenie tukatynibu, co może prowadzić do zmniejszenia aktywności tukatynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8.

### **Silne/umiarkowane inhibitory CYP2C8**

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z silnym inhibitorem CYP2C8 zwiększało stężenie tukatynibu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z tukatynibem. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2C8. Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 na stężenie tukatynibu. W trakcie stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 należy zwiększyć monitorowanie pod kątem toksyczności związanej z tukatynibem.

---

---

### **Informacje dotyczące substancji pomocniczych**

Produkt leczniczy zawiera 55,3 mg sodu na dawkę 300 mg. Odpowiada to 2,75% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera 60,6 mg potasu na dawkę 300 mg, co należy wziąć pod uwagę u chorych z zaburzoną czynnością nerek i u chorych kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### *Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet / Ciąża*

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tukatynib może wywierać szkodliwe działania farmakologiczne podczas stosowania u kobiet w okresie ciąży i (lub) na płód/novorodka. Należy zalecić chorym w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od zakończenia leczenia. Produktu leczniczego Tukysa® nie należy stosować w okresie ciąży, ze względu na brak danych dotyczących stosowania tukatynibu w tym czasie, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia tukatynibem należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Jeśli chora zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy przedstawić jej potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy tukatynib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tukysa® należy przerwać karmienie piersią. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć po upływie 1 tygodnia od leczenia.

#### *Płodność*

Nie przeprowadzono badań płodności u mężczyzn ani kobiet. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tukatynib może wywierać szkodliwy wpływ na płodność u kobiet w wieku rozrodczym.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Tukysa® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć pod uwagę stan kliniczny

---

chorego, oceniając jego zdolność wykonywania zadań wymagających umiejętności oceny, umiejętności motorycznych lub poznawczych.

### 13.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ( $\geq 5\%$ ) były biegunka (13%), zwiększenie aktywności AIAT (6%) i zwiększenie aktywności AspAT (5%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% chorych leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę (4%), wymioty (3%) i nudności (2%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia produktem leczniczym Tukysa® wystąpiły u 6% chorych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (1%) i zwiększenie aktywności AIAT (1%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki produktu leczniczego Tukysa® wystąpiły u 23% chorych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były biegunka (6%), zwiększenie aktywności AIAT (5%) i zwiększenie aktywności AspAT (4%).

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

**Tabela 52.**

#### Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych tukatynibem

	Tukatynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej <sup>23</sup>	Bardzo częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>24</sup>	Bardzo częste

<sup>23</sup> Zapalenie jamy ustnej obejmuje ból jamy ustno-gardłowej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej, owrzodzenie warg, uczucie pieczenia jamy ustnej, pęcherze na języku, pęcherz na wardze, zaburzenia czucia w jamie ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie aftowe.

<sup>24</sup> Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ropną, wysypkę rumieniową, złuszczenie skóry, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, rumień dłoni, rumień stóp i toksyczność skórą.

	Tukatynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo częste
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>25</sup> , przyrost masy ciała	Bardzo częste

### 13.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny

W badaniu *HER2CLIMB* zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny wystąpiło u 41% chorych leczonych tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Zdarzenia 3. stopnia lub wyższego wystąpiły u 9% chorych. Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny prowadziło do zmniejszenia dawki u 9% chorych i do przerwania leczenia u 1,5% chorych. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT, lub zwiększenia stężenia bilirubiny jakiegokolwiek stopnia wynosiła 37 dni; 84% zdarzeń ustąpiło a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 22 dni. Należy rozważyć monitorowanie i modyfikację dawki (w tym przerwanie leczenia).

#### Biegunka

W badaniu *HER2CLIMB* biegunka wystąpiła u 82% chorych leczonych tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Biegunka 3. stopnia lub wyższego wystąpiła u 13% chorych. Dwóch chorych, u których wystąpiła biegunka 4. stopnia zmarło, a biegunka była czynnikiem przyczyniającym się do zgonu. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki u 6% chorych i do przerwania leczenia u 1% chorych. Mediana czasu do wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia wynosiła 12 dni; 81% zdarzeń biegunki ustąpiło a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 8 dni. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwbiegunkowych nie było konieczne. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze stosowano w przypadku mniej niż połowy cykli leczenia, podczas których zgłaszano występowanie biegunki. Mediana czasu stosowania leku przeciwbiegunkowego wynosiła 3 dni na cykl.

<sup>25</sup> Zwiększenie stężenia bilirubiny obejmuje również hiperbilirubinemię.

## Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek

U chorych leczonych tukatynibem obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy spowodowane hamowaniem transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, co nie miało wpływu na czynność kłębuszków. W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (średnie zwiększenie o 30%) występowało podczas pierwszego cyklu leczenia tukatynibem, pozostawało podwyższone, ale stabilne w trakcie leczenia oraz wracało do normy po zakończeniu leczenia.

## Specjalne grupy chorych

### *Osoby w podeszłym wieku*

W badaniu *HER2CLIMB82* chorych, którzy otrzymywali tukatynib było w wieku  $\geq 65$  lat, z czego 8 chorych było w wieku  $\geq 75$  lat. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 34% u chorych w wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu z 28% u chorych w wieku  $< 65$  lat. Liczba chorych w wieku  $\geq 75$  lat była zbyt mała, aby ocenić różnice w bezpieczeństwie stosowania.

## 13.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w RMP 2021

Dokument zawierający dane dotyczące planu zarządzania ryzykiem [RMP 2021] związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Tukysa® został opublikowany 26.05.2021 r.

Poniżej przedstawiono istotne ryzyko związane ze stosowaniem leku Tukysa®, wraz ze środkami służącymi do jego minimalizacji oraz proponowanymi badaniami mającymi na celu uzyskanie większej ilości informacji na temat ryzyka związanego z jego stosowaniem.

Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka zidentyfikowanego dla produktów leczniczych mogą być następujące:

- ⊕ specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania i ChPL, skierowane do podmiotów i pracowników służby zdrowia;
- ⊕ wskazówki na opakowaniu produktu leczniczego;
- ⊕ dopuszczalna wielkość opakowania – ilość leku w opakowaniu jest dobrana w sposób zapewniający prawidłowe stosowanie leku;



- ⊕ status prawny produktu leczniczego – dostępność leku (np. z receptą lub bez recepty) może przyczynić się do zminimalizowania ryzyka związanego z lekiem.

Łącznie środki te stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ważne zidentyfikowane zagrożenia to zagrożenia, w odniesieniu do których istnieją wystarczające dowody wskazujące na związek ze stosowaniem tukatynibu. Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń wymieniono biegunkę oraz hepatotoksyczność.

Szczegółowe dane na temat poszczególnych zagadnień przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**  
**Ważne zidentyfikowane zagrożenia dotyczące stosowania tukatynibu**

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	
<b>Biegunka</b>	
<b>Czynniki i grupy ryzyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zidentyfikowano szczególnych grup ryzyka, w których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki podczas leczenia tukatynibem.</li> <li>Czynniki ryzyka, które potencjalnie mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki, obejmują stosowanie antybiotyków, działania niepożądane innych leków, zaburzenia jelitowe, nietolerancję pokarmową i (lub) ogólne zespoły wyniszczenia związane z chorobą nowotworową.</li> </ul>
<b>Działania minimalizujące ryzyko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL oraz część 2 i 4 ulotki dołączonej do leku</li> <li>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: Zalecenia dotyczące badań diagnostycznych wskazanych klinicznie w celu wykluczenia przyczyn pochodzenia zakaźnego zawarte są w punkcie 4.4 ChPL.</li> <li>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>
<b>Hepatotoksyczność</b>	
<b>Czynniki i grupy ryzyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chociaż nie określono żadnych szczególnych grup ryzyka ani czynników ryzyka związanych z leczeniem tukatynibem, chorzy z zapaleniem wątroby, przewlekłymi schorzeniami wątroby, jednocześnie stosujący środki i leki o znanym niekorzystnym działaniu na wątrobę lub z upośledzoną czynnością wątroby w momencie rozpoczęcia leczenia mogą być narażeni na zwiększone ryzyko.</li> </ul>
<b>Działania minimalizujące ryzyko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.2, 4.4 oraz 4.8 ChPL oraz część 2,3 i 4 ulotki dołączonej do leku</li> <li>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby zawarte są w punkcie 4.4 ChPL.</li> <li>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>



Ważne potencjalne zagrożenia to zagrożenia, w przypadku których na podstawie dostępnych danych związek ze stosowaniem danego leku jest możliwy, ale nie został on jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny. Wskazano tutaj toksyczność płodowo-zarodkową.

Szczegółowe dane na temat poszczególnych zagadnień przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**  
**Ważne potencjalne zagrożenia dotyczące stosowania tukatynibu**

Ważne potencjalne zagrożenia	
Toksyczność płodowo-zarodkowa	
Czynniki i grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki ryzyka i grupy ryzyka obejmują kobiety w wieku rozrodczym, kobiety w ciąży, kobiety karmiące oraz mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym.</li> </ul>
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.4, 4.6 oraz 5,3 ChPL oraz część 2 ulotki dołączonej do leku</li> <li>• Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: Zalecenie dotyczące weryfikacji obecności ciąży u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia tukatynibem znajduje się w punkcie 4.6 ChPL. Zalecenie dla mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym, w aspekcie stosowania antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po jego zakończeniu, zawarte jest w punkcie 4.6 ChPL.</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>

Brakujące informacje odnoszą się do danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku). W tym przypadku wyróżniono:

- ⊕ chorych z uprzednio skumulowanymi dawkami antracyklin równoważnymi >360 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny;
- ⊕ chorych, u których potwierdzono nosicielstwo wirusowego zapalenia wątroby typu B i/lub C, lub którzy mają autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych lub inną rozpoznaną przewlekłą chorobę wątroby;
- ⊕ bezpieczeństwo przy długoterminowym stosowaniu leku.

Szczegółowe dane na temat poszczególnych zagadnień przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**  
**Brakujące informacje dotyczące stosowania tukatynibu**

Brakujące informacje	
Chorzy z uprzednio skumulowanymi dawkami antracyklin równoważnymi >360 mg/m <sup>2</sup> dokсорubicyny	
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> <li>• Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: brak</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>
Chorzy, którzy są nosicielami wirusowego zapalenia wątroby typu B i/lub C, lub którzy mają autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych lub inną rozpoznaną przewlekłą chorobę wątroby	
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.2, 4.4 oraz 4.8 ChPL oraz część 2, 3 i 4 ulotki dołączonej do leku</li> <li>• Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby znajdują się w punkcie 4.4 ChPL</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>
Bezpieczeństwo przy długoterminowym stosowaniu leku	
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> <li>• Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: brak</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>

W celu uzyskania większej ilości informacji na temat ryzyka związanego ze stosowaniem tukatynibu przeprowadzane są dodatkowe badania kliniczne (badanie *SGNTUC-016* i *SGNTUC-017*), których wyniki zostaną udostępnione.

### 13.1.3. 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 tukatynibu 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 14.01.2023 r.

**Tabela 56.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tukatynibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	142
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	145
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	36
Zaburzenia układu immunologicznego	13
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	124
Zaburzenia psychiczne	72
Zaburzenia układu nerwowego	<b>227</b>
Zaburzenia w obrębie oka	28
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Zaburzenia serca	36
Zaburzenia naczyniowe	50
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	101
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>382</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	53
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	172
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	90
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	36
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>349</b>
Badania diagnostyczne	189
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	149
Uwarunkowania społeczne	14
Procedury medyczne i chirurgiczne	88
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	5
Ogółem	2 534

Łącznie odnotowano 2 534 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 710 chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia żołądka i jelit (382 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (349 przypadków) zaburzenia układu nerwowego (227 przypadków).

### 13.1.4. 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 produktu leczniczego Tukysa® (tukatynib). 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 57.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tukatynibem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	289
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	242
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	67
Zaburzenia układu immunologicznego	25
Zaburzenia endokrynologiczne	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	351
Zaburzenia psychiczne	195
Zaburzenia układu nerwowego	<b>621</b>
Zaburzenia w obrębie oka	65
Zaburzenia ucha i błędnika	22
Zaburzenia serca	59
Zaburzenia naczyniowe	120
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	244
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>1314</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	96
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	577
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	299
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	97
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>1241</b>

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	584
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	456
Uwarunkowania społeczne	29
Procedury medyczne i chirurgiczne	314
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	20
Ogółem	7 367

Łącznie odnotowano 7 367 indywidualne przypadki zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 2 421 chorych. Najczęściej występowały zaburzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (1314 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1241 przypadków), zaburzenia układu nerwowego (621 przypadków) i badania diagnostyczne (312 przypadków).

## 14. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

[Redacted content]

[REDACTED]

- po zakończeniu badania głównego *HER2CLIMB* w etapie przedłużonym (publikacja *Curigliano 2021*) zniesione zostało zaślepienie chorych, którzy mogli przejść z grupy kontrolnej do grupy badanej. Ze względu na metodykę badania *cross-over* i związane z nią ograniczenia w analizie zdecydowano się przedstawić tylko wyniki dla ramienia interwencji badanej;
- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryterium interwencji i populacji. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Tukysa® został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej 10 grudnia 2020 roku.

---

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi względem wskazanych komparatorów.

### Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie

W badaniu *HER2CLIMB* mediana PFS wyniosła 7,8 miesiąca w grupie badanej oraz 5,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Ryzyko progresji choroby lub zgonu oceniane przez zaślepioną, niezależną centralną komisję (BICR) w populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego było o 46% niższe w grupie chorych leczonych TUK względem grupy kontrolnej (HR: 0,54 (95% CI, 0,42; 0,71)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść tukatynibu. Wyniki mediany PFS według oceny badacza oraz według oceny BICR dla populacji ogółem były spójne z wynikami przedstawionymi dla populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego. 12-miesięczny wskaźnik PFS według BICR w populacji ogółem wynosił 33,1% w grupie badanej oraz 12,3% w grupie kontrolnej.

W badaniu *HER2CLIMB* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym wśród chorych z przerzutami do mózgu wyniosła 9,9 miesiąca w grupie badanej oraz 4,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Zastosowanie tukatynibu obniżyło o 68% ryzyko progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR: 0,32 (95% CI, 0,22; 0,48)). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji. Wyniki mediany PFS według oceny badacza dla podgrupy chorych z aktywnymi i stabilnymi przerzutami do mózgu były spójne z wynikami przedstawionymi dla populacji z przerzutami do mózgu ogółem. W populacji chorych z przerzutami do mózgu 12-mies. wskaźnik CNS-PFS według badacza wynosił 40,2% w grupie badanej oraz 0% w grupie kontrolnej.

Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 21,9 miesiąca w grupie badanej i 17,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W populacji ogółem ryzyko zgonu było o 34% niższe w grupie leczonej TUK niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)). Wskaźnik 24-mies. OS wyniósł 44,9% w grupie badanej oraz 26,6% w grupie kontrolnej.

W podgrupie chorych z przerzutami do mózgu mediana OS wynosiła odpowiednio 18,1 miesiąca w grupie badanej i 12 miesięcy w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. W populacji chorych z przerzutami do

---

mózgu ryzyko zgonu było o 42% niższe w grupie leczonej TUK niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85). W podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu zastosowanie tukatynibu zmniejszyło o 51% ryzyko zgonu (HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,80).

W badaniu *HER2CLIMB* odnotowano istotną statystycznie różnicę w potwierdzonej ORR według BICR, która wystąpiła u 40,6% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 22,8% chorych w grupie kontrolnej.

Wśród 75 chorych z badania *HER2CLIMB* z aktywnymi przerzutami do mózgu oraz mierzalną chorobą wewnątrzczaszkową potwierdzona wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 47,3% chorych w grupie badanej oraz jedynie u 20% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej (p=0,03). Należy ponadto zauważyć, że nawet w przypadku podgrupy chorych z nieleczonymi, aktywnymi przerzutami do mózgu ORR zdecydowanie częściej wystąpiła wśród chorych leczonych tukatynibem (47,1%) niż w ramieniu kontrolnym (16,7%). Różnica między ramionami nie była jednak istotna statystycznie, co najprawdopodobniej wynika z niewielkiej liczebności podgrup.

Wśród chorych z dostępnymi wynikami zmiany jakości życia odnotowano zmniejszenie o 19% ryzyka istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (HR: 0,81, 95% CI: 0,55; 1,18). Mediana czasu do pogorszenia nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 5,8 (95% CI: 0,43; n/o). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej odnotowano natomiast w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu w momencie rozpoczęcia badania, w przypadku której odnotowano zmniejszenie o 49% ryzyka pogorszenia jakości życia (HR: 0,51, 95% CI: 0,28; 0,93).





[Redacted text block]

### Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie

W badaniu *HER2CLIMB* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych miał miejsce wśród 1,5% chorych w ramieniu TUK oraz 2,5% chorych w grupie PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano wśród 25,7% chorych z ramienia TUK oraz 26,9% chorych z grupy przyjmującej placebo.

W badaniu *HER2CLIMB* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 99,3% chorych w grupie badanej oraz u 97,0% chorych z grupy kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem o co najmniej 3. stopniu nasilenia wyniosła 55,2% u chorych z ramienia TUK oraz 48,7% wśród chorych z grupy PLC.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych w grupie otrzymującej tukatynib były: biegunka, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, nudności, zmęczenie i wymioty, a większość zdarzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego obserwowanymi u chorych z grupy badanej były: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, biegunka, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz zmęczenie.

Biegunka była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zarówno w grupie leczonej TUK+TRA+KAP, jak i w grupie kontrolnej. Większość biegunek charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia).

Przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które powstały w trakcie leczenia było nieznacznie częstsze w grupie otrzymującej tukatynib w porównaniu do

grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania stosowania tukatynibu u 5,7% chorych, a placebo u 3,0% chorych. Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz biegunka były najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, doprowadzając do przerwania leczenia tukatynibem wśród 1% chorych w obydwu przypadkach. Przerwanie leczenia w grupie placebo dla tych zdarzeń zostało odnotowane wśród 0,5% chorych. Wśród pozostałych przyczyn przerwania leczenia należy wymienić inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności oraz wymioty oraz hiperbilirubinemię oraz zwiększenie aktywności AspAT.

[Redacted content]

#### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia układu nerwowego.

Zgodnie z dokumentem *EMA 2021* w badaniach wykazano, że korzyści z zastosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w populacji chorych po

---

niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1 należy uznać za istotne klinicznie, ponieważ osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli czas wolny od progresji choroby, który było o 2,2 miesiąca dłuższy w grupie interwencji badanej niż w grupie PLC.

Ponadto, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy czas całkowitego przeżycia wykazuje klinicznie istotną poprawę o 4,5 miesiąca, pomimo tylko częściowo dojrzałych danych z ~30% zdarzeń w ramieniu tukatynibu. PFS u chorych z przerzutami do mózgu na początku badania również uległo poprawie o 2,2 miesiąca, zatem skuteczność leczenia z zastosowaniem tukatynibu wykazano także w tej populacji chorych. Znamienne statystycznie poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi zarówno w populacji chorych ogółem, jak i chorych z przerzutami do mózgu.

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tukatynibem była możliwa do opanowania i dotyczyła głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z podawaniem tukatynibu i/lub kapecytabiny. Profil bezpieczeństwa nie uległ istotnym zmianom wraz z uaktualnionymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa oraz dłuższą medianą ekspozycji, dlatego bezpieczeństwo stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną należy uznać za akceptowalne.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Tukysa® stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, oceniono jako korzystny.

## **Wnioski**

Analiza skuteczności tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. Analiza profilu bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania TUK w skojarzeniu z TRA+KAP 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 Tukysa® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu.

---

## 16. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wykazują na znamienne przewagę badanej interwencji względem komparatora dla kluczowych efektów zdrowotnych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP jest akceptowalny. Dodatkowo, korzyści klinicznie przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, w tym chorych z przerzutami do mózgu.

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 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 1 badanie w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie przed rekrutacją chorych oraz 1 badanie mające na celu zapewnienie chorym dostępu do tukatynibu przed zatwierdzeniem go przez FDA. 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 jako wysoką. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu randomizowanym obejmującym populację chorych na HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, w tym chorych z aktywnymi i stabilnymi przerzutami do mózgu. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących TUK+TRA+KAP z wskazanymi komparatorami, tj. T-DM1, LAP+KAP oraz chemioterapią (KAP i WIN). W związku z tym zdecydowano się przedstawić wyniki analizy metaanalizy sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy. Analiza jakości dostępnych dowodów naukowych pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizy.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono eksperymentalne badanie kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej

populacji chorych. Badanie *HER2CLIMB* obejmuje głównie chorych z populacji białej, pochodzących z Ameryki Północnej i Europy. Zgodnie z rekomendacją NICE z 2022 roku badanie *HER2CLIMB* jest reprezentatywne pod względem charakterystyki chorych, w tym odsetka osób z przerzutami do mózgu [NICE 2022]. 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 3 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji. W publikacji *DeBusk 2021* opisana została metaanaliza sieciowa stanowiąca podstawę niniejszego raportu. W przeglądach systematycznych *Simmons 2022* i *Zhang 2021* skuteczność i bezpieczeństwo tukatynibu oceniano na podstawie badania *HER2CLIMB*, którego wyniki również przedstawiono w niniejszej analizie.

**Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.**

Pomimo ostatnich postępów w leczeniu, HER2+ mBC jest nadal nieuleczalny. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna w tym zakresie, gdyż mniej niż połowa chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Pomimo leczenia, przeżycie po wystąpieniu przerzutów do mózgu u chorych na HER2+ mBC jest krótsze niż w przypadku innych lokalizacji przerzutów, z jednorocznym przeżyciem wynoszącym 50% i 3-letnim przeżyciem wynoszącym zaledwie 16% [Witzel 2018].

W miarę postępu raka piersi chorzy wymagają zmian w schemacie leczenia systemowego w celu wydłużenia czasu przeżycia. Jednak z każdą kolejną linią terapii korzyść w zakresie OS maleje. W retrospektywnym, wielośrodkowym badaniu *CASCADE*, przeprowadzonym wśród chorych na zaawansowanego BC w Hiszpanii w latach 2007-2013, stwierdzono zmniejszanie się przeżycia z każdą kolejną linią terapii [De Paz Arias 2016].

Wraz z postępem choroby skraca się również czas pomiędzy kolejnymi liniami terapii. Jest to szczególnie niepokojące u chorych doświadczonych w leczeniu, u których możliwości terapeutyczne są już ograniczone [Lindman 2018]. Podkreśla to potrzebę opracowania nowych terapii, które mogą opóźnić progresję choroby, szczególnie wśród kobiet, które były leczone kilkoma schematami leczenia systemowego.

Jedną z największych niezaspokojonych potrzeb u chorych na HER2+ mBC jest leczenie przerzutów do mózgu. Ponieważ chore z HER2+ mBC żyją coraz dłużej, częstość występowania przerzutów do mózgu wzrasta [Darlix 2019]. Pomimo stosowania leczenia systemowego do ich rozwoju dochodzi u około 30% chorych na mBC [Witzel 2018]. Osoby te mają gorsze rokowanie i często doświadczają objawów i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które powodują dodatkowe pogorszenie HRQoL [Hurvitz 2019, Steinmann 2020]. Przerzuty mózgowie wiążą się także z poważnymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami motoryki czy nieprawidłowościami w zakresie funkcji poznawczych [Witzel 2018]. Stanowi to coraz większe wyzwanie kliniczne. Terapie systemowe odpowiadają za poprawę wyników przeżycia, ale wciąż większość substancji ma ograniczoną zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg. Wśród chorych nie ma standardu postępowania, a stosowane obecnie dostępne opcje terapeutyczne ograniczają leczenie przez niejednorodną skuteczność i złą tolerancję [Stemmler 2007, Swain 2014].

W docelowej populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2, nie istnieją ustalone standardy postępowania. Dostępna terapia składa się zwykle z chemioterapii w monoterapii lub w połączeniu z trastuzumabem, ale żaden pojedynczy schemat nie został zatwierdzony do stosowania po leczeniu trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1. Ponadto, obserwuje się ograniczoną skuteczność stosowanych schematów, z raportowaną medianą PFS wynoszącą od 3,3 do 4,9 miesiąca i medianą OS wynoszącą od 15,8 do 17,2 miesiąca [EMA 2021].

W badaniach wykazano, że korzyści z zastosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i TDM-1 należy uznać za istotne klinicznie, ponieważ osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli czas wolny od progresji choroby, który było o 2,2 miesiąca dłuższy w grupie interwencji badanej niż w grupie PLC [EMA 2021].

Ponadto, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy czas całkowitego przeżycia wykazuje klinicznie istotną poprawę o 4,5 miesiąca, pomimo tylko częściowo dojrzałych danych z ~30% zdarzeń w ramieniu tukatynibu. PFS u chorych z przerzutami do mózgu na początku badania również uległo poprawie o 2,2 miesiąca, zatem skuteczność leczenia z zastosowaniem tukatynibu wykazano także w tej populacji chorych. Znamiennej statystycznie poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi zarówno w populacji chorych ogółem, jak i chorych z przerzutami do mózgu [EMA 2021].

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tukatynibem była możliwa do opanowania i dotyczyła głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z podawaniem tukatynibu i/lub kapecytabiny [EMA 2021].

[Redacted content]

## 17. Załączniki

### 17.1. Wyniki PFS badania HER2CLIMB dla poszczególnych podgrup chorych

Tabela 58.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – wyniki dla poszczególnych podgrup chorych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa	N	HR (95% CI)	IS	
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Wiek	<65	384	0,54 (0,41; 0,72)	TAK
			≥65	96	0,59 (0,32; 1,11)	NIE
		Rasa	Biała	350	0,57 (0,42; 0,77)	TAK
			Inna	130	0,46 (0,26; 0,82)	TAK
		Region	Stany Zjednoczone i Kanada	307	0,57 (0,41; 0,78)	TAK
			Inne	173	0,51 (0,33; 0,79)	TAK
		Status receptora hormonalnego	pozytywny	289	0,58 (0,42; 0,80)	TAK
			negatywny	191	0,54 (0,34; 0,86)	TAK
		Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	219	0,46 (0,31; 0,67)	TAK
			tak	260	0,62 (0,44; 0,89)	TAK
		Stan sprawności w skali ECOG	0	235	0,56 (0,39; 0,80)	TAK
			1	245	0,55 (0,38; 0,79)	TAK



**Tabela 59.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – wyniki dla poszczególnych podgrup wśród chorych z przerzutami do mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		N	HR (95% CI)	IS
HER2CLIMB (Murthy 2020)	14 mies.	Wiek	<65	243	0,51 (0,35; 0,76)	TAK
			≥65	48	0,41 (0,17; 1,01)	NIE
		Rasa	Biała	199	0,49 (0,32; 0,75)	TAK
			Inna	92	0,45 (0,23; 0,90)	TAK
		Region	Stany Zjednoczone i Kanada	177	0,43 (0,27; 0,67)	TAK
			Inne	114	0,60 (0,33; 1,08)	NIE
		Status receptora hormonalnego	pozytywny	166	0,48 (0,31; 0,75)	TAK
			negatywny	125	0,50 (0,27; 0,95)	TAK
		Stan sprawności w skali ECOG	0	130	0,68 (0,41; 1,15)	NIE
			1	161	0,34 (0,21; 0,55)	TAK

## 17.2. Wyniki OS badania *HER2CLIMB* dla poszczególnych podgrup chorych

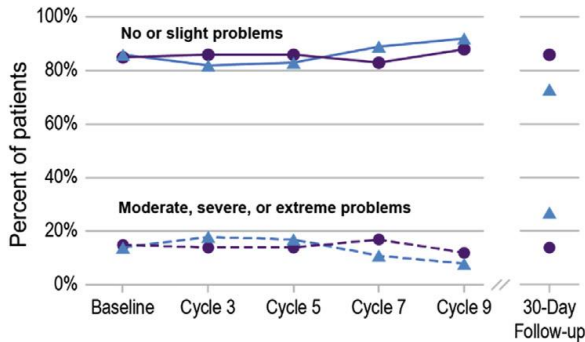
Tabela 60.

Czas przeżycia całkowitego – wyniki dla poszczególnych podgrup chorych

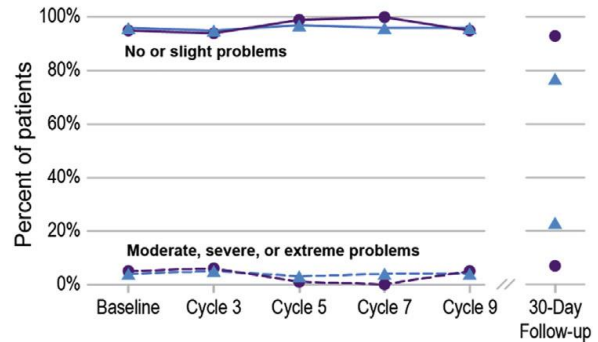
Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Podgrupa		N	HR (95% CI)	IS
<i>HER2CLIMB</i> (Murthy 2020)	14 mies.	Wiek	<65	496	0,69 (0,50; 0,95)	TAK
			≥65	116	0,58 (0,32; 1,06)	NIE
		Rasa	Biała	444	0,69 (0,50; 0,96)	TAK
			Inna	168	0,51 (0,28; 0,93)	TAK
		Region	Stany Zjednoczone i Kanada	369	0,68 (0,48; 0,95)	TAK
			Inne	243	0,63 (0,39; 1,03)	NIE
		Status receptora hormonalnego	pozytywny	370	0,85 (0,59; 1,23)	NIE
			negatywny	242	0,50 (0,31; 0,80)	TAK
		Przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania	tak	291	0,58 (0,40; 0,85)	TAK
			tak	319	0,72 (0,48; 1,08)	NIE
		Stan sprawności w skali ECOG	0	298	0,51 (0,33; 0,80)	TAK
			1	314	0,84 (0,59; 1,20)	NIE

## 17.3. Wyniki jakości życia dla poszczególnych domen według kwestionariusza EQ-5D-5L dla chorych ogółem

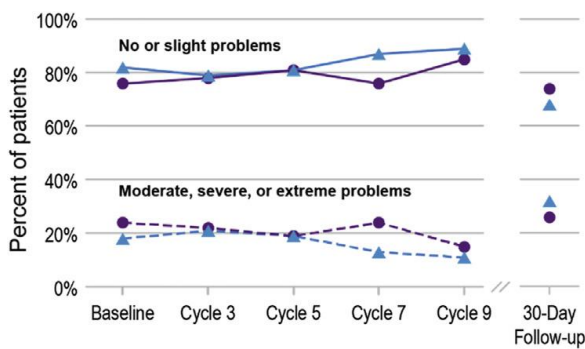
### A. Mobility



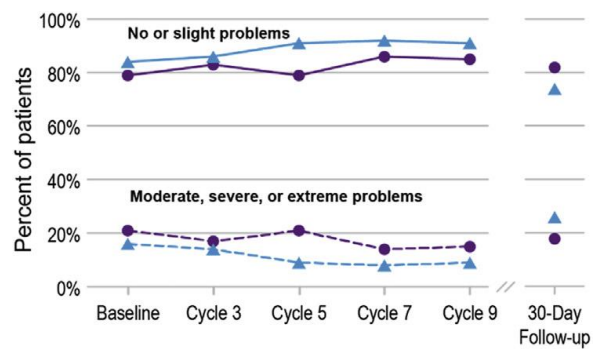
### B. Self-care



### C. Usual Activities

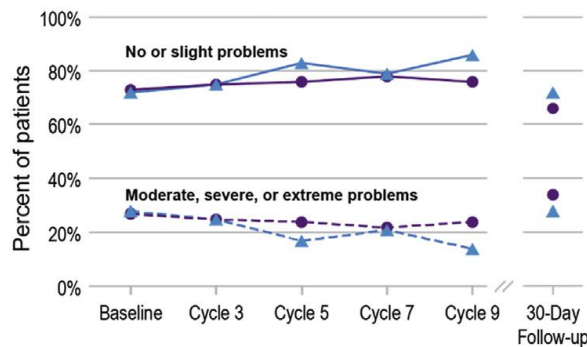


### D. Anxiety/Depression



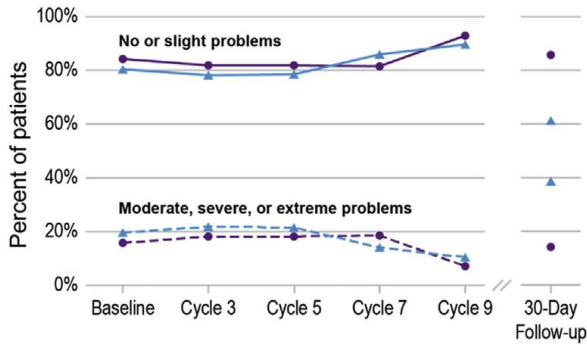
### E. Pain/Discomfort

 Tucatinib combination  
 Placebo combination

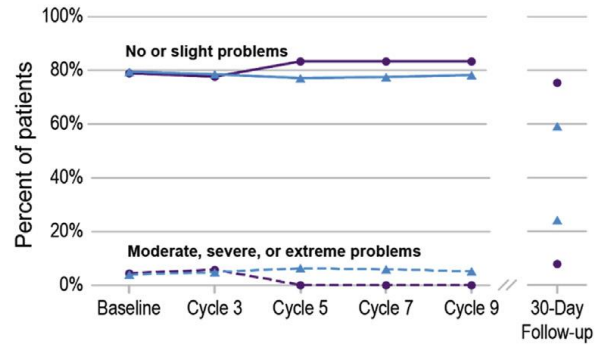


## 17.4. Wyniki jakości życia dla poszczególnych domen według kwestionariusza EQ-5D-5L dla chorych z przerzutami do mózgu

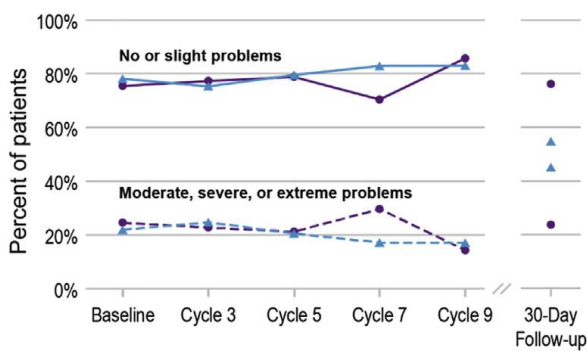
### A. Mobility



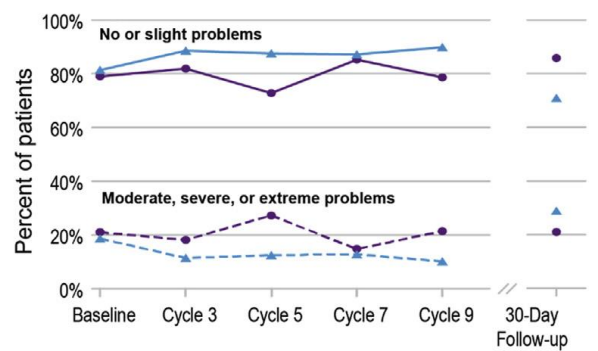
### B. Self-care





### C. Usual Activities

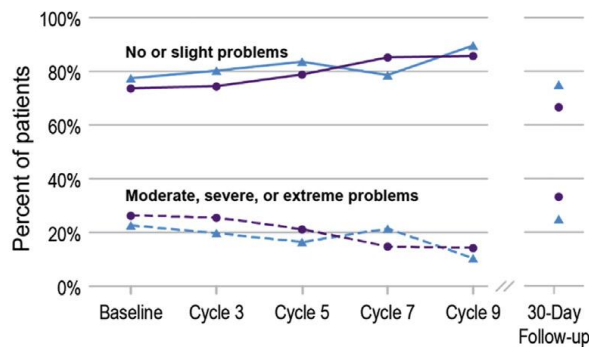


### D. Anxiety/Depression



### E. Pain/Discomfort

 Tucatinib combination  
 Placebo combination



## 17.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 61.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tukatynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase II Non-randomized Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of Tucatinib and Trastuzumab and Capecitabine for Treatment of Leptomeningeal Metastases in HER2 Positive Breast Cancer</i>	NCT03501979	Aktywne, nie rekrutujące	University of Alabama at Birmingham	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, nierandomizowane, wielośrodkowe, fazy II	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności połączenia tukatynibu i trastuzumabu z kapecytabiną w leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych w HER2 dodatnim raku piersi.	20.02.2019 r.	wrzesień 2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 2 Open-label, Single Arm Study of MK-7119 in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma</i>	NCT04721977	Rekrutujące	Merck Sharp & Dohme Corp.	Eksperymentalne, otwarte, jednoramiennie, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u uczestniczek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+, u których wcześniej stosowano leczenie przeciwnowotworowe z użyciem taksanów, trastuzumabu, pertuzumabu i trastuzumabu emtansyny (T-DM1).	8.04.2021 r.	6.12.2028 r.
<i>A Multicenter, Open-label, Treatment Protocol of Tucatinib in Combination With Capecitabine and Trastuzumab in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma</i>	NCT04220203	Przed zatwierdzeniem do obrotu	Seagen Inc.	Rozszerzonego dostępu, otwarte, wieloośrodkowe	Zapewnienie dostępu do tukatynibu w Stanach Zjednoczonych przed zatwierdzeniem go przez FDA – uczestnicy otrzymują w skojarzeniu kapecytabinę, trastuzumab i tukatynib. Wszystkie terapie podaje się w cyklu 21-dniowym.	b/d	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers</i>	NCT05091528	Przed etapem rekrutacji	Silverback Therapeutics	Eksperymentalne, otwarte, nierandomizowane, z grupami równoległymi, fazy I/II	Ocena bezpieczeństwa i wstępnej aktywności SBT6050 w połączeniu z derukstekanem trastuzumabu (część 1) lub tukatynibem i trastuzumabem +/- kapecytabiną (część 2). Uczestnicy zostaną zakwalifikowani do każdego z ramion na podstawie rozpoznania nowotworu i wcześniejszych terapii.	grudzień 2021 r.	grudzień 2025 r.
<i>Tucatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Anti-HER2 Treatment Regimens: a Multicenter, National, Prospective, Non-interventional Study (TRACE)</i>	NCT05253911	Rekrutujące	iOMEDICO AG	Obserwacyjne, prospektywne, rzeczywistej praktyki klinicznej, kohortowe, wieloośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tukatynibu w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia anty-HER2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	maj 2022 r.	maj 2027 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2023 r.

## 17.6. 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	breast AND (cancer* OR neoplasm* OR tumour* OR tumor* OR carcinoma*)	42 549	569 688
#2	tucatinib OR tukysa OR "arry 380" OR "arry380" OR "irbinitinib" OR "ont 380" OR "ont380"	265	264 <sup>^^</sup>
#3	#1 AND #2	75 <sup>^</sup>	236
#4	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 comparated 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	18 920 462 <sup>^^^</sup>
#5	#1 AND #2 AND #3	n/d	186
#6	[embase]/lim	n/d	133

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (57), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 18, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

<sup>^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 24.02.2022 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	breast[All fields] AND (cancer*[ All fields] OR neoplasm*[ All fields] OR tumour*[ All fields] OR tumor*[ All fields] OR carcinoma*[ All fields])	467 782
#2	tucatinib[All fields] OR tukysa[All fields] OR "arry 380"[ All fields] OR "arry380"[ All fields] OR "irbinitinib"[ All fields] OR "ont 380"[ All fields] OR "ont380"[ All fields]	94



#3	#1 AND #2	90
#4	"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 "comparated"[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 "retrospected"[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]	17 110 270
#5	#3 AND #4	63

Data wyszukiwania: 24.02.2022 r.

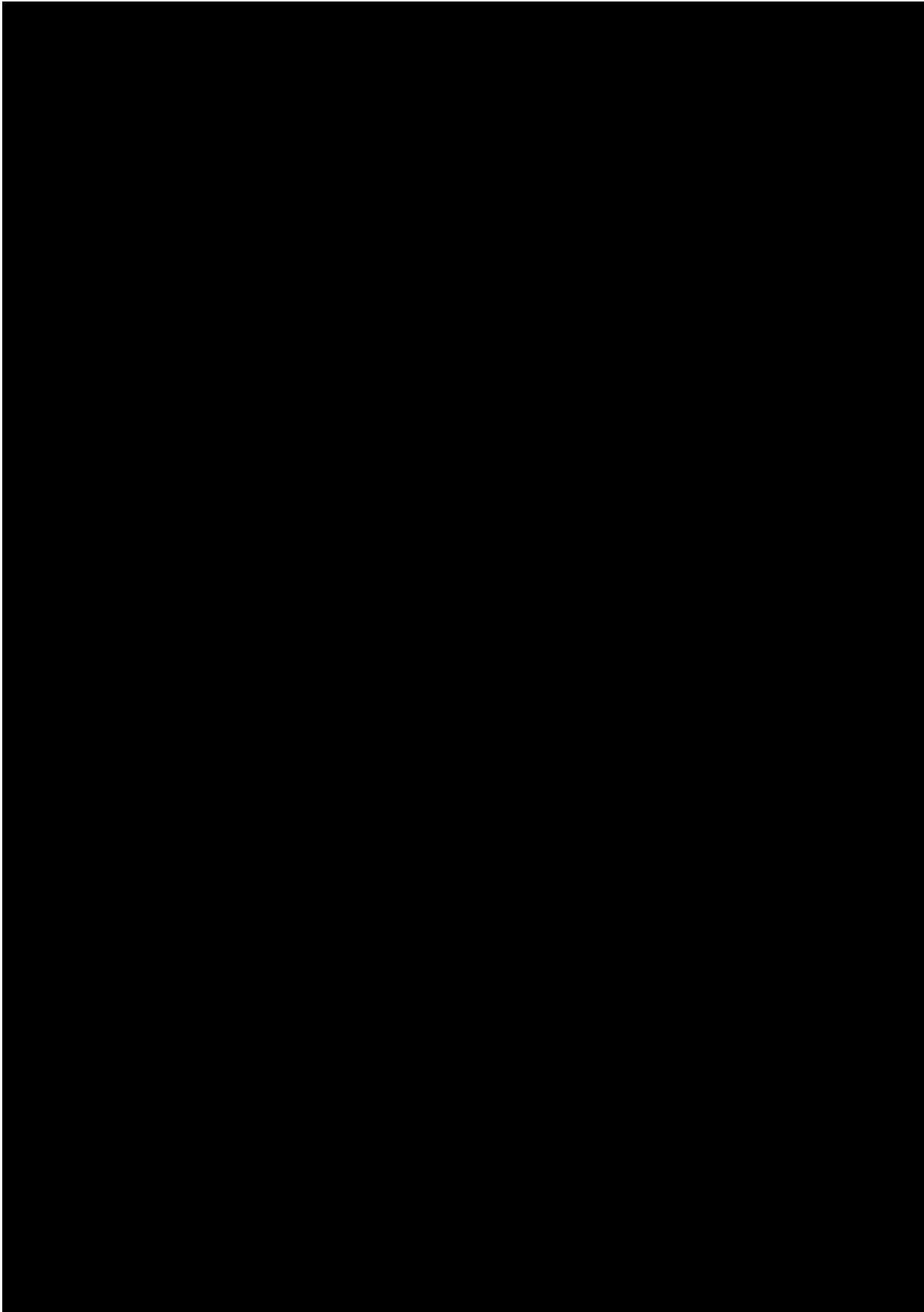
[REDACTED]

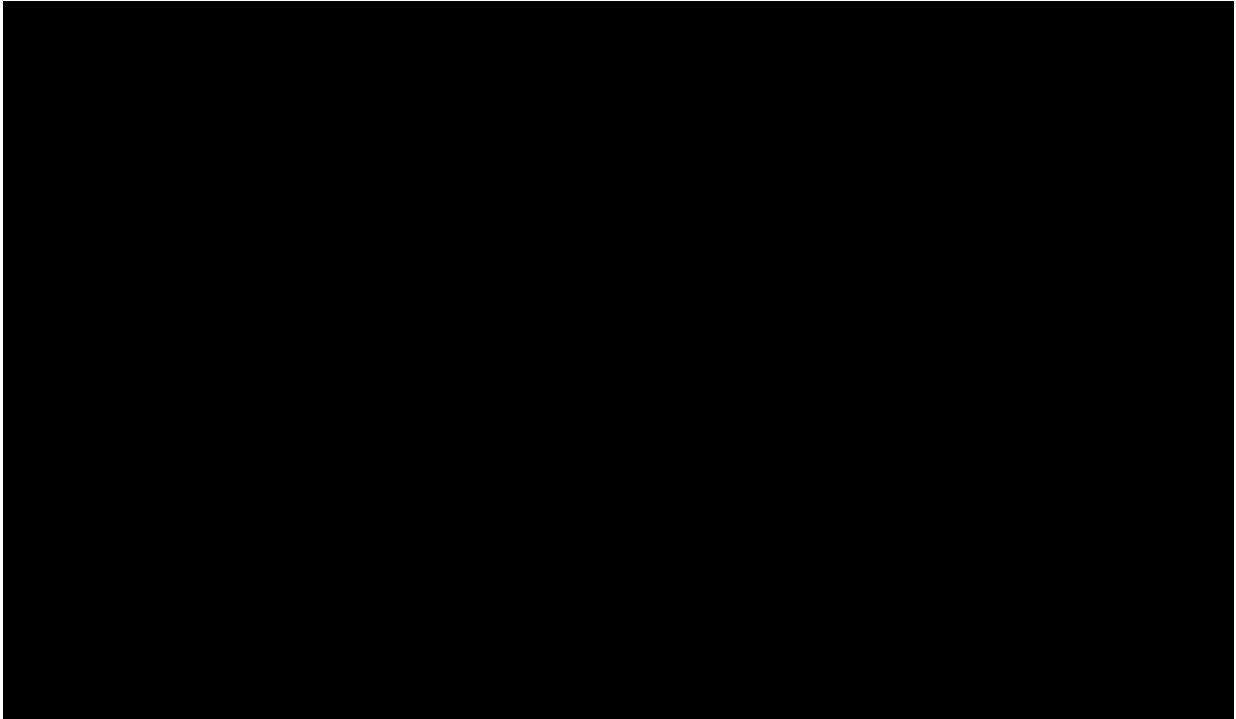
[REDACTED]

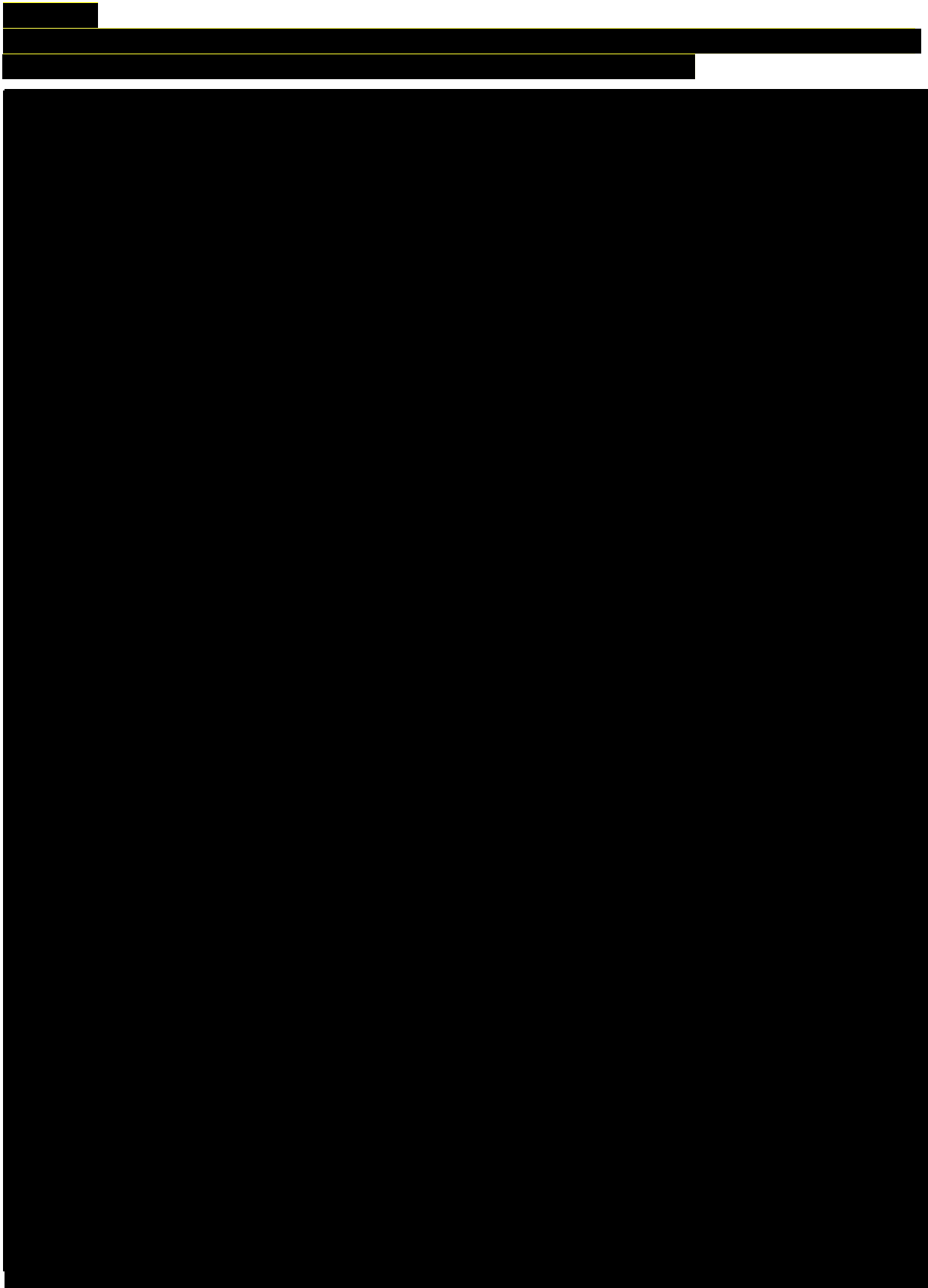
[REDACTED]

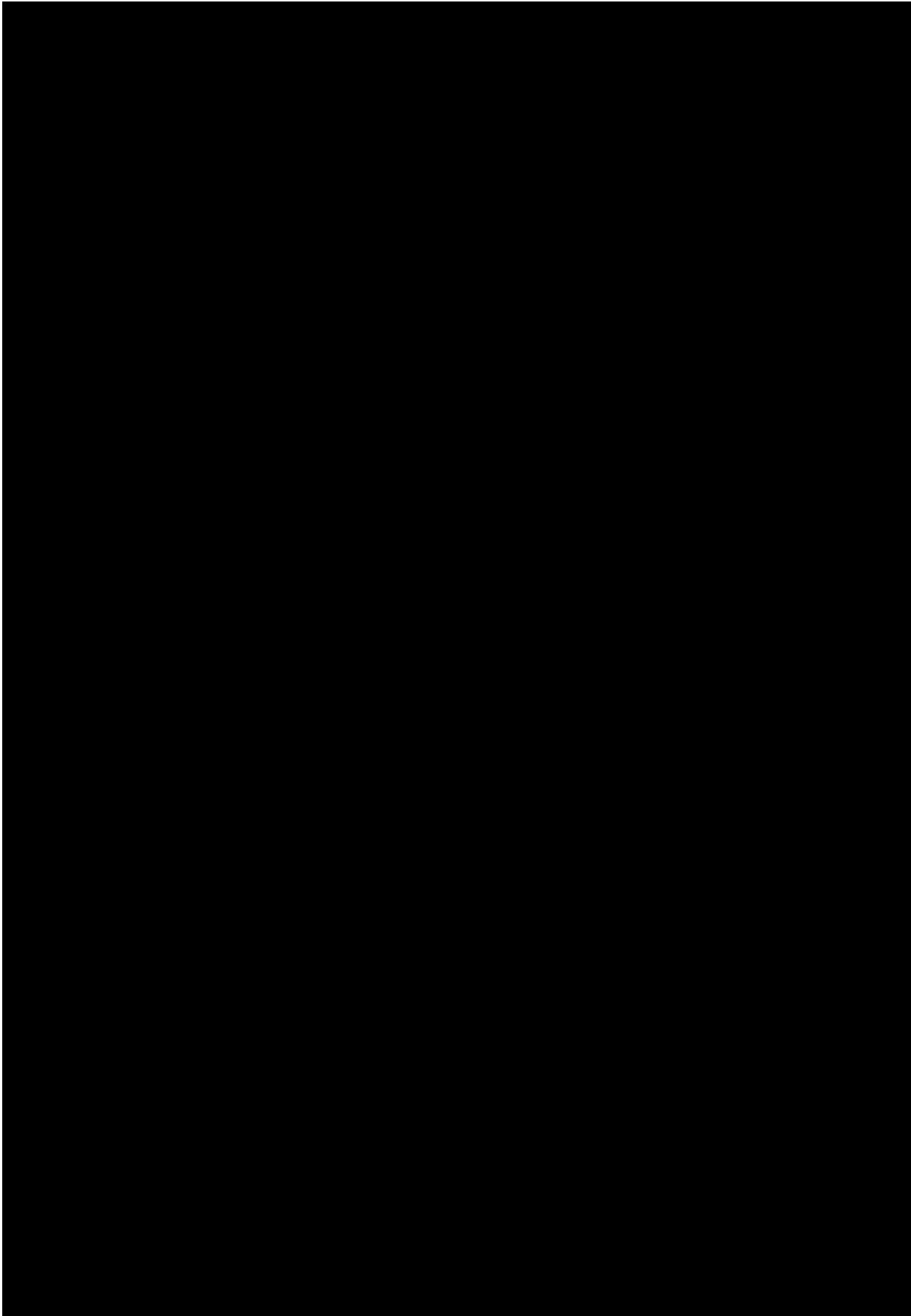
[REDACTED]

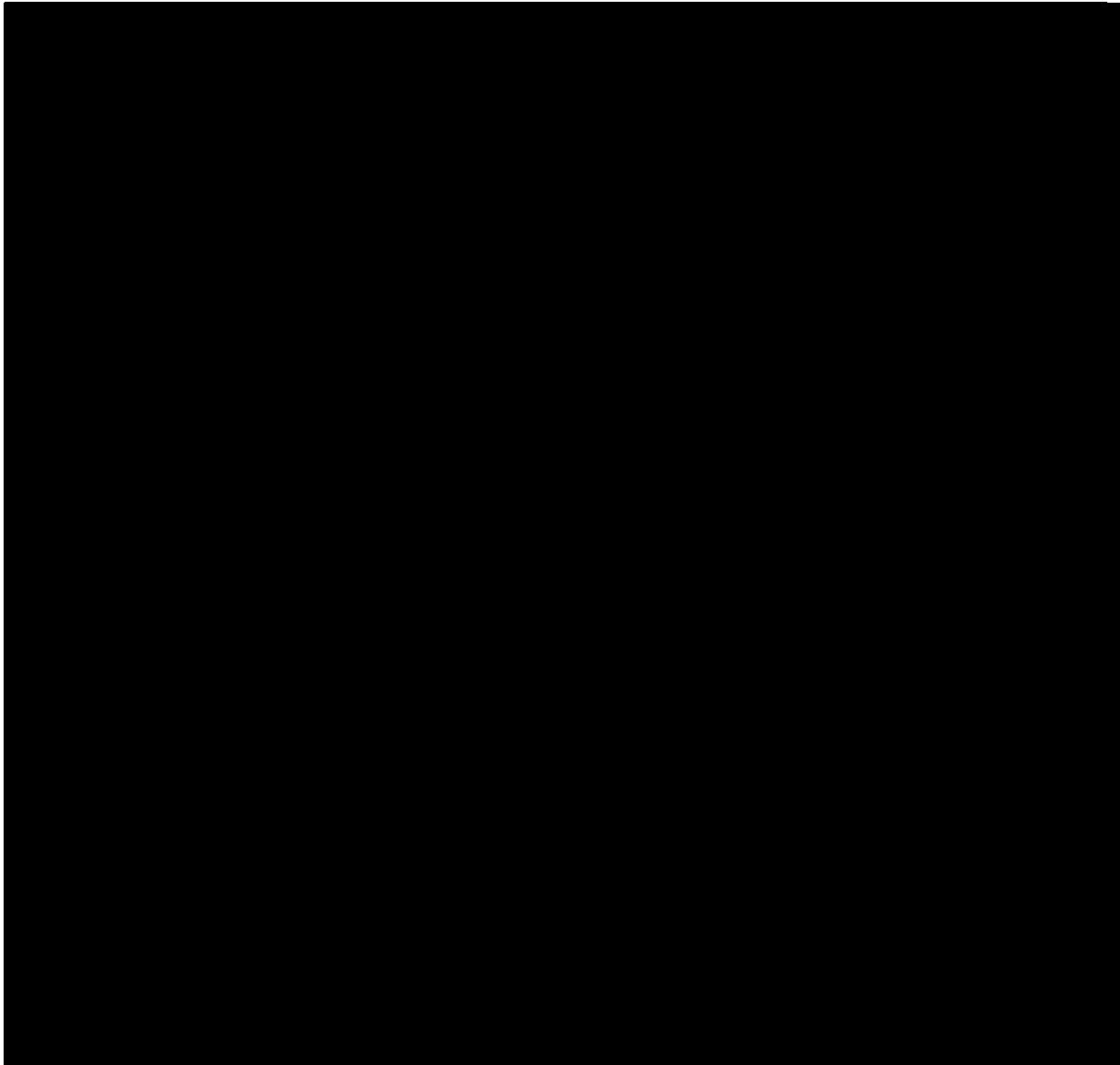
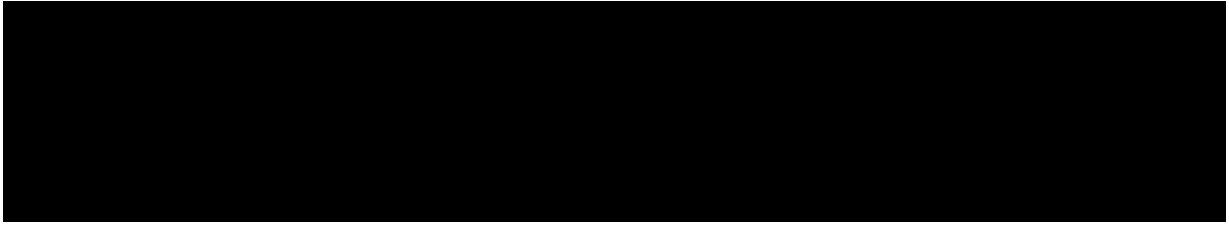
[REDACTED]

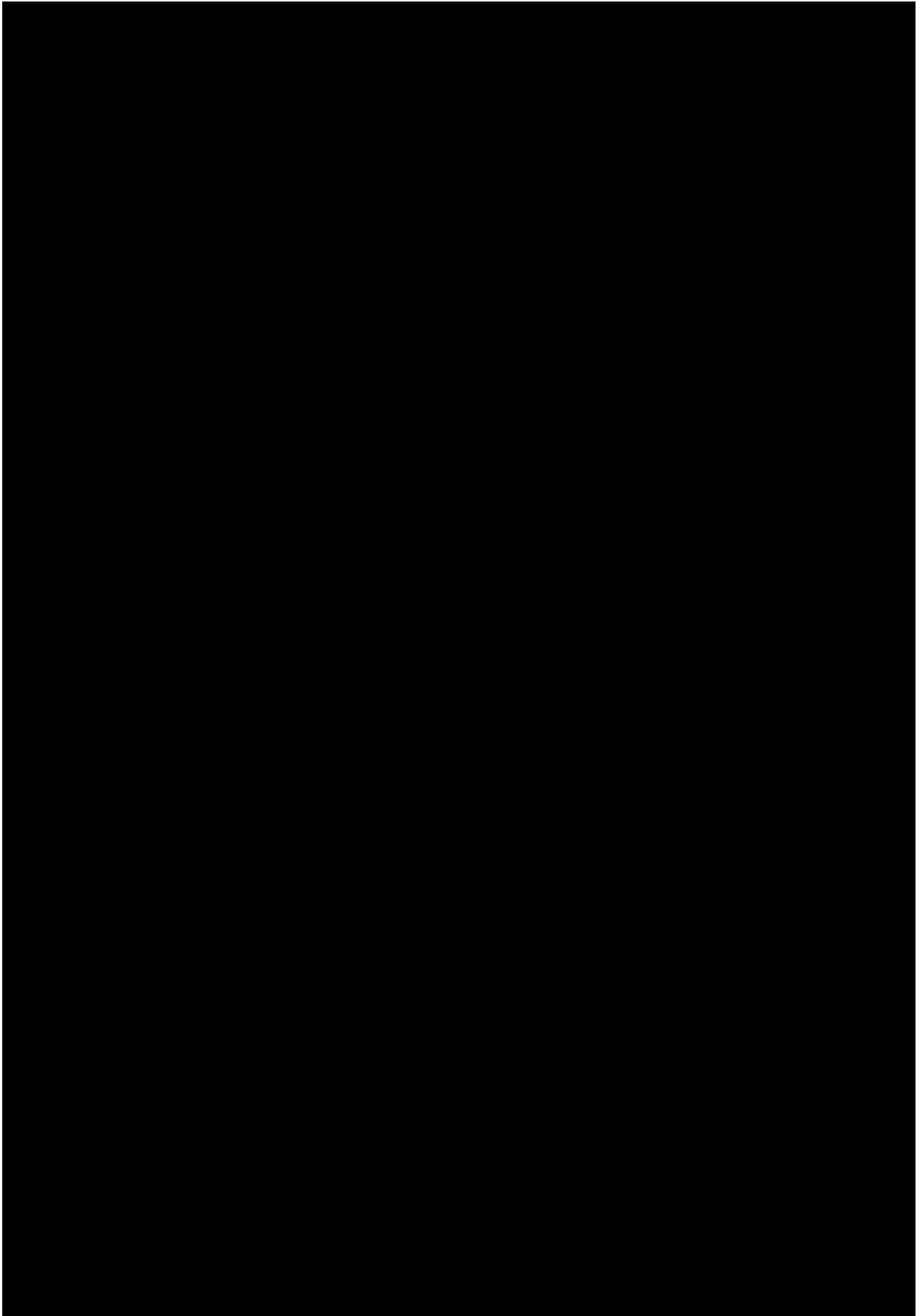




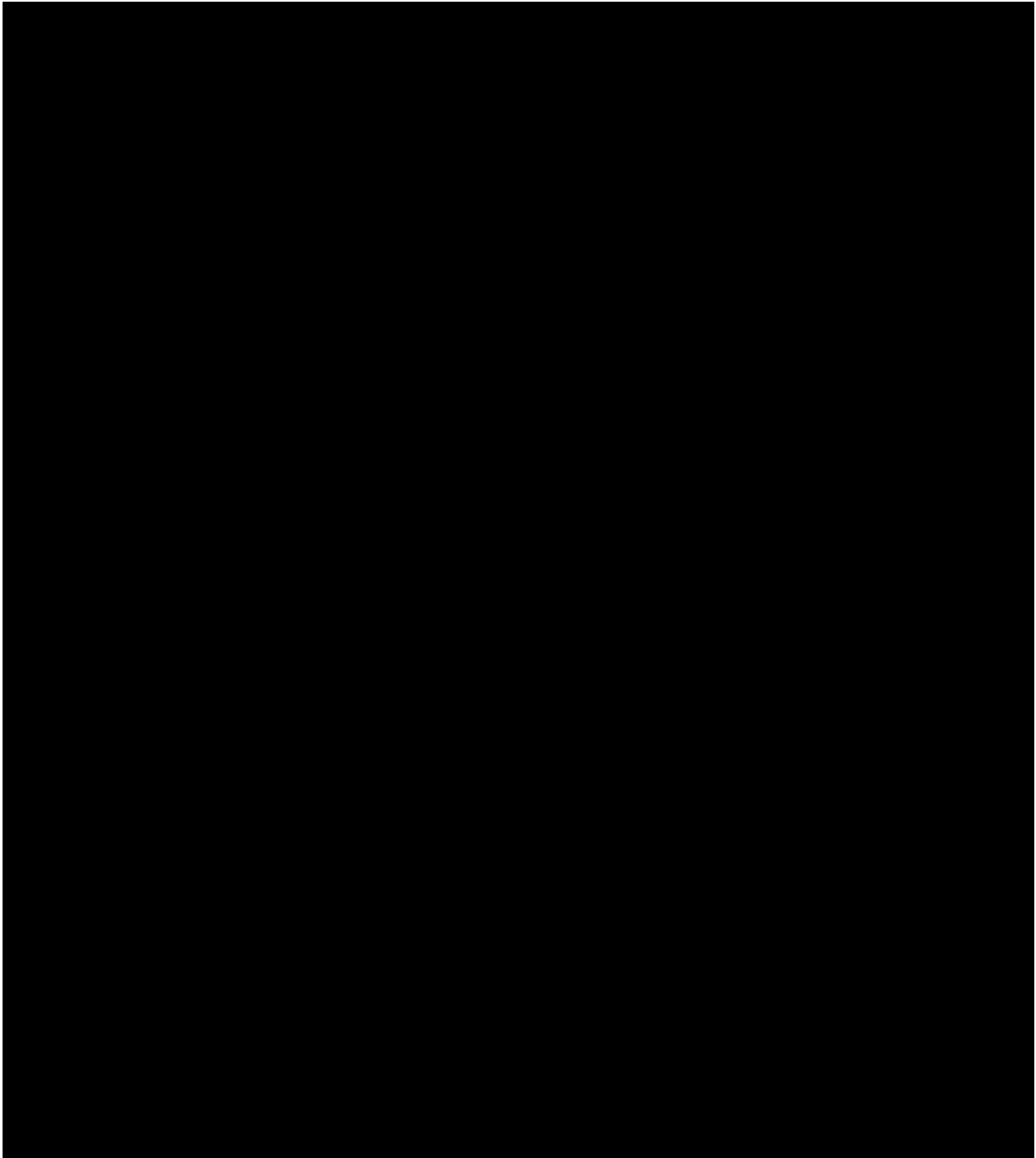


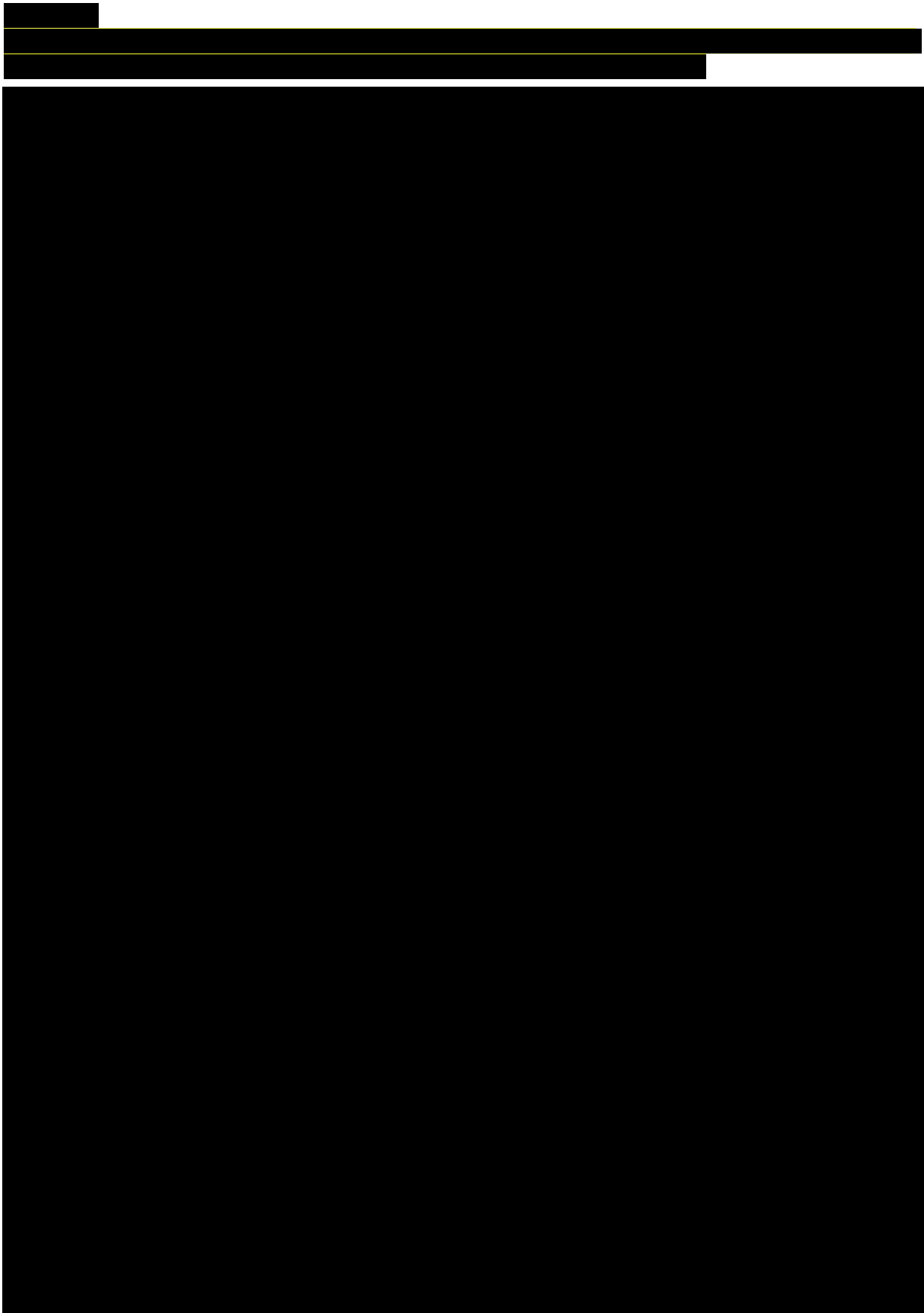


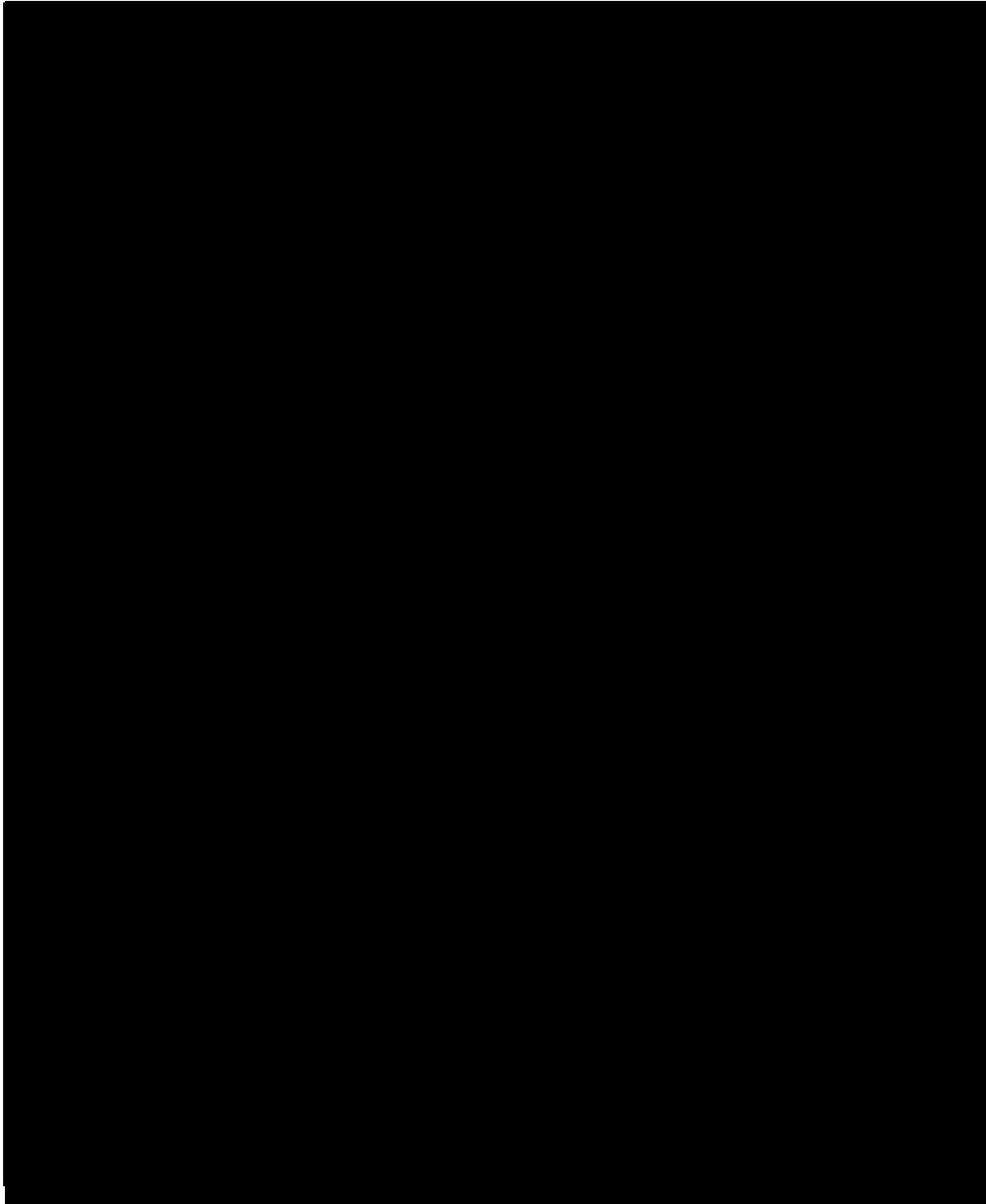


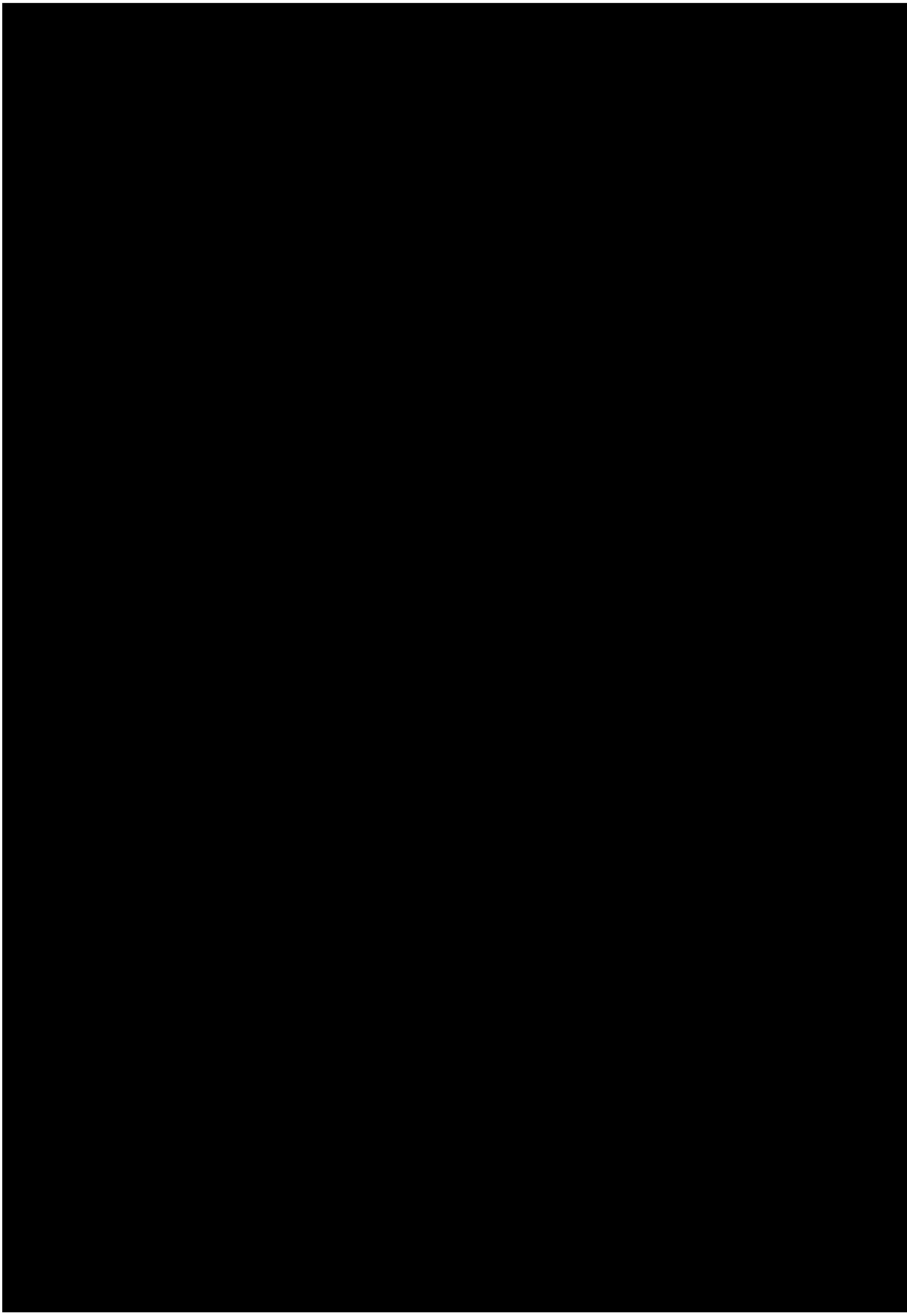




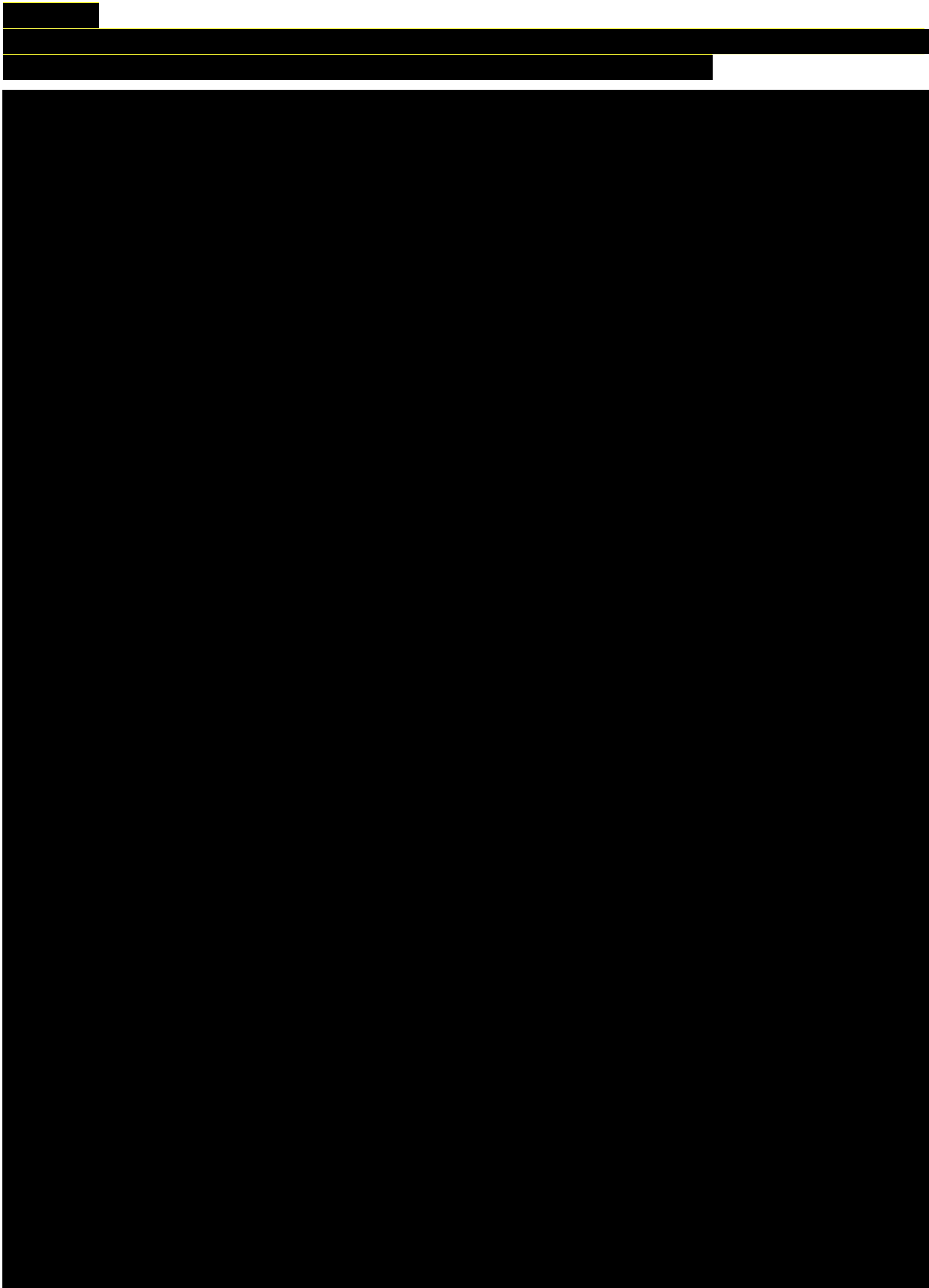


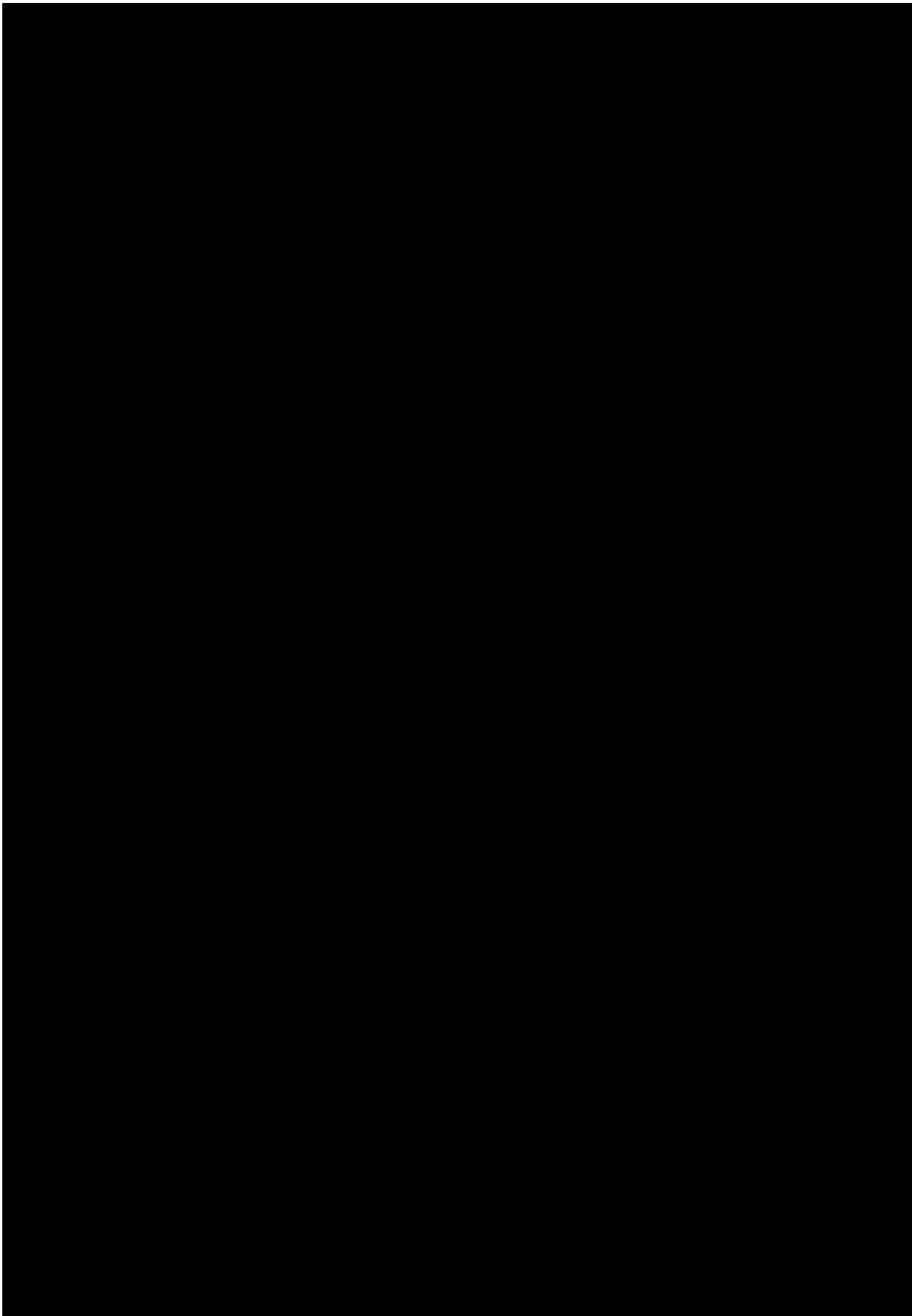


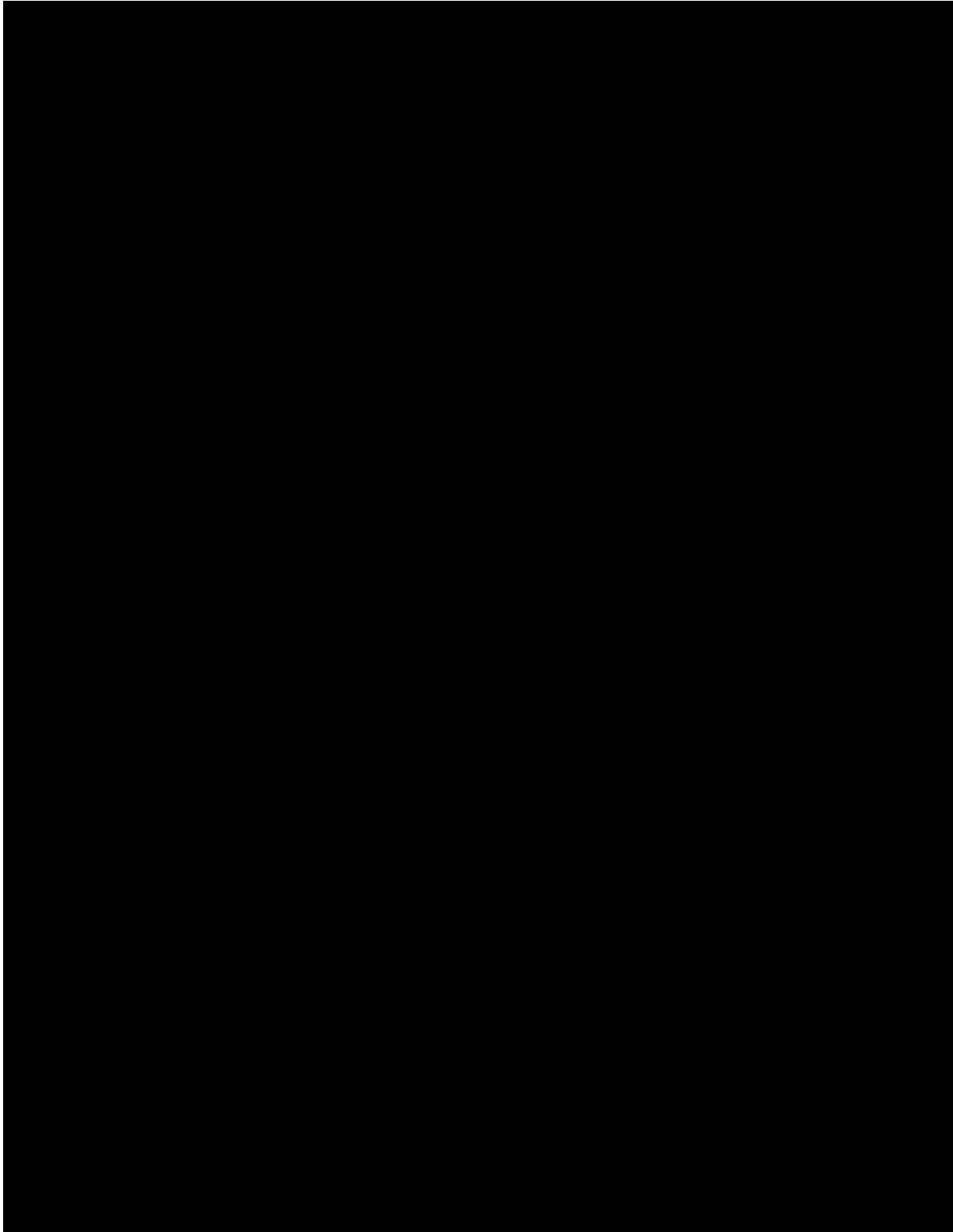




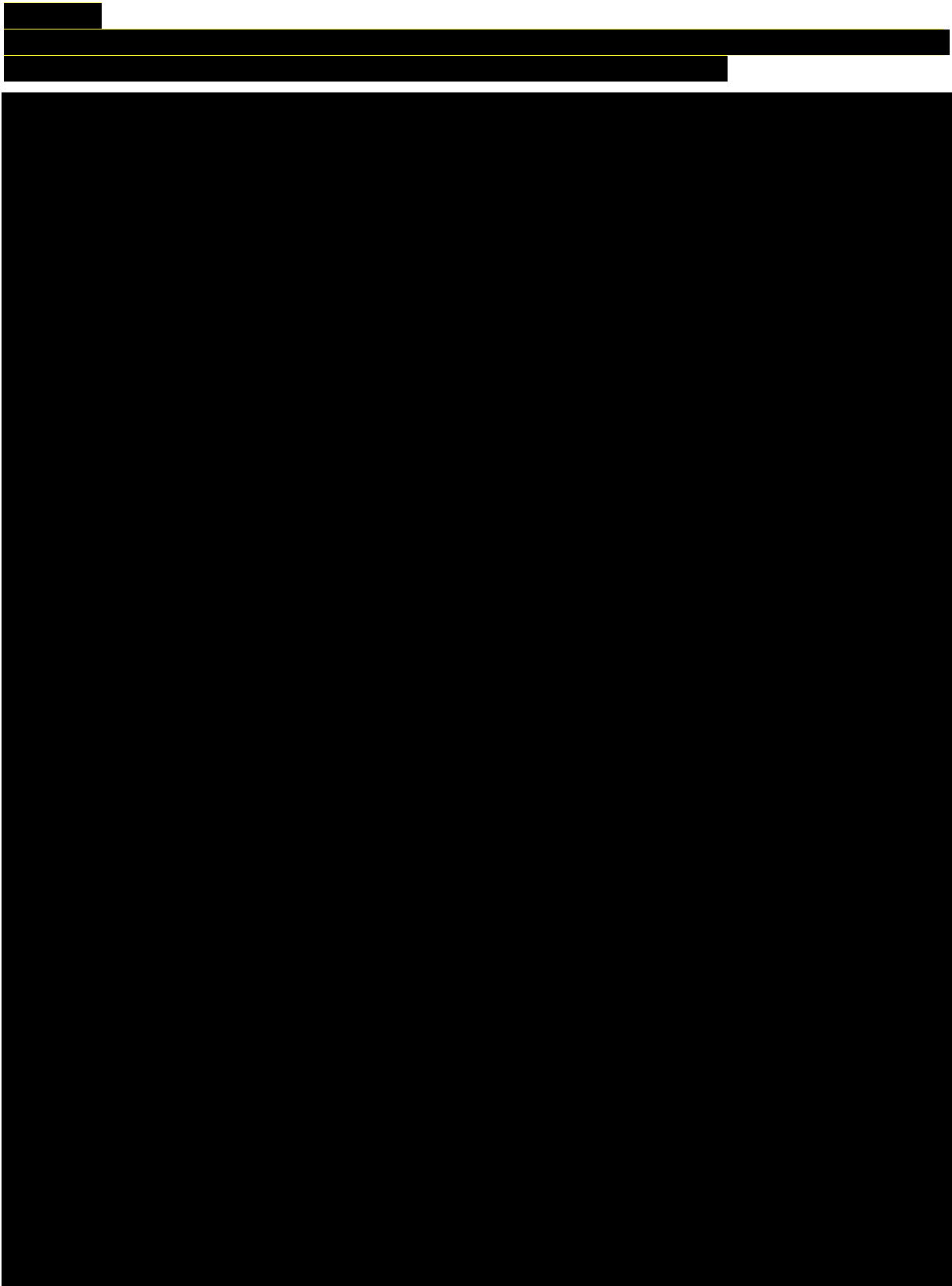


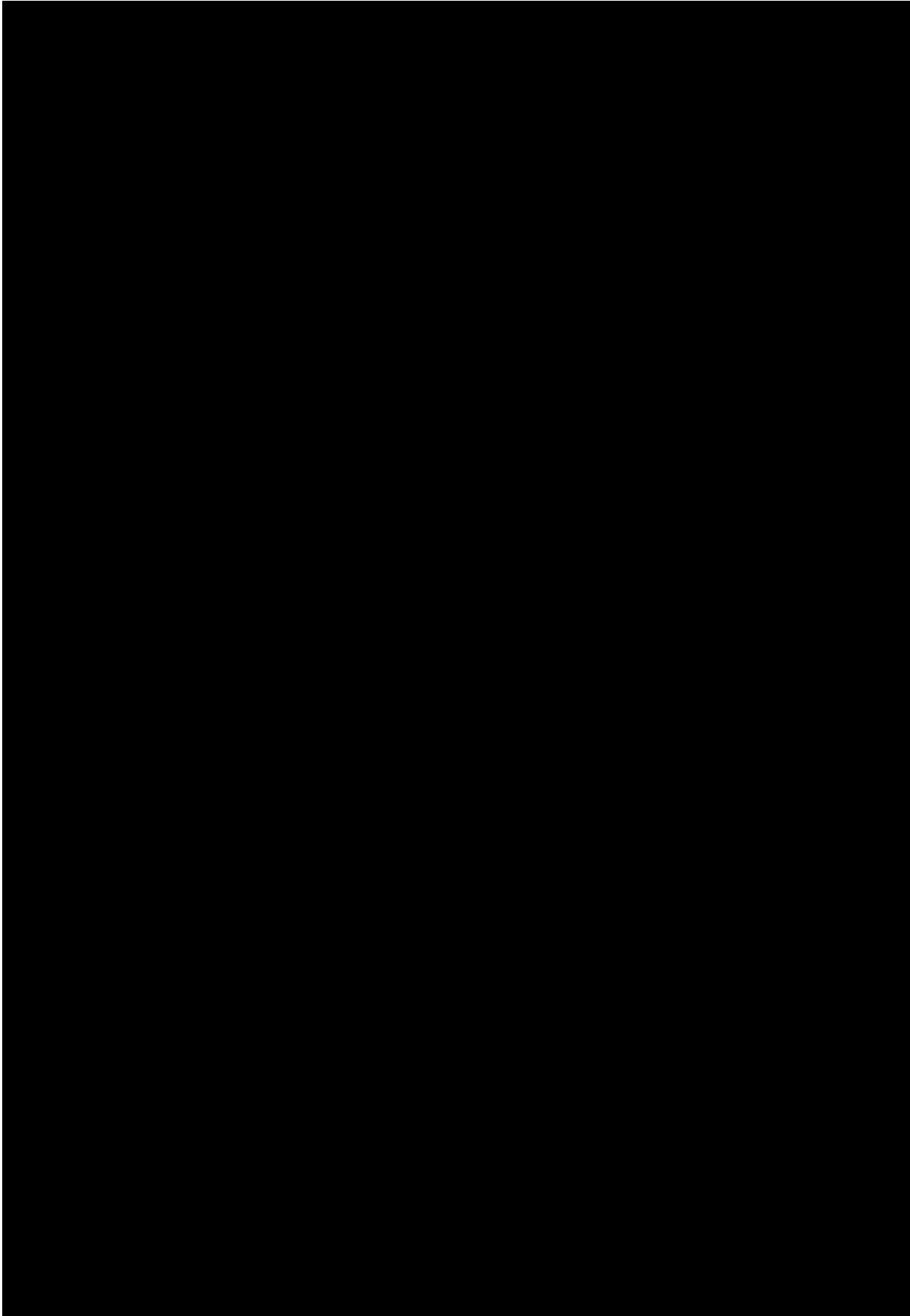


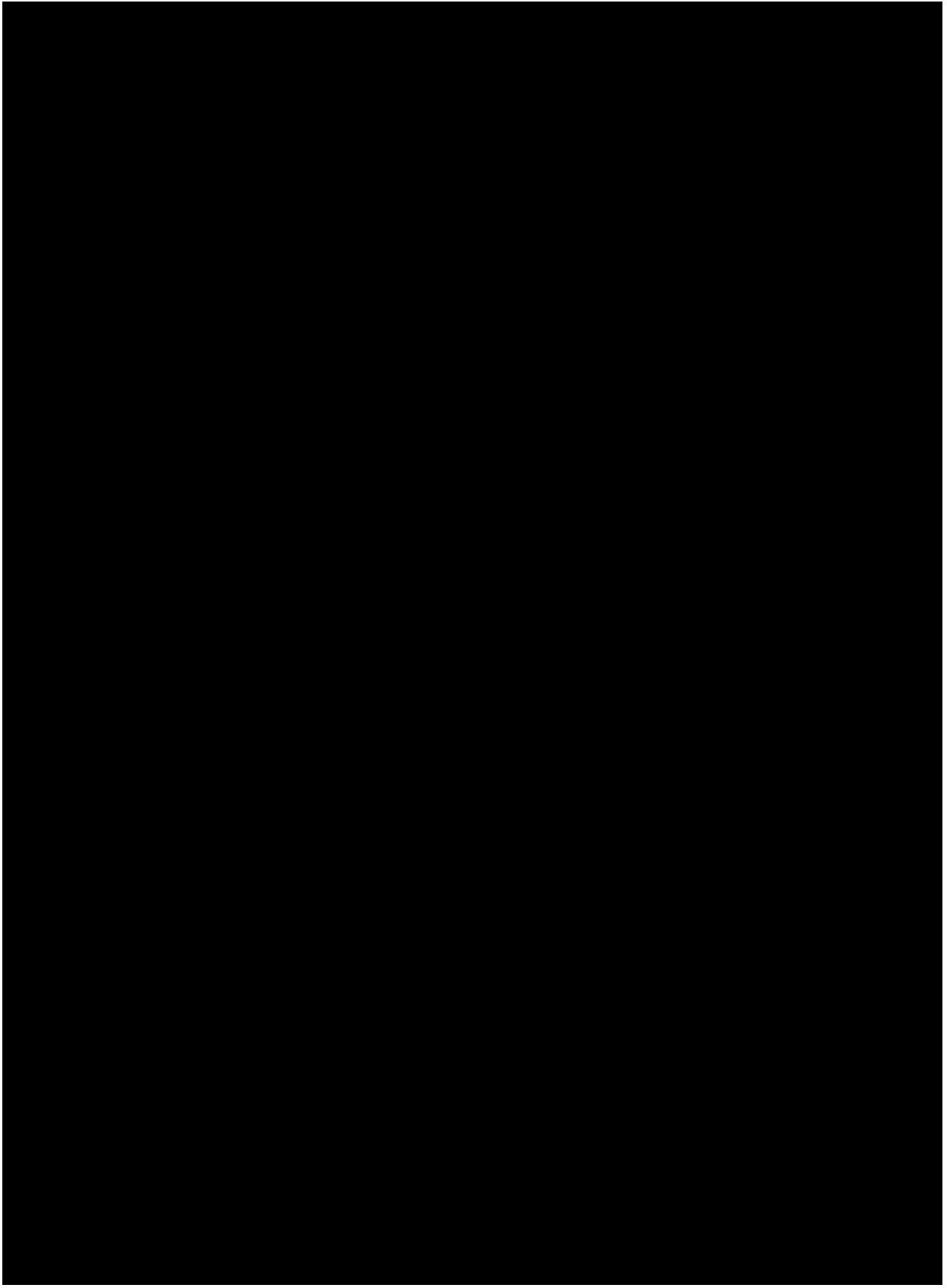


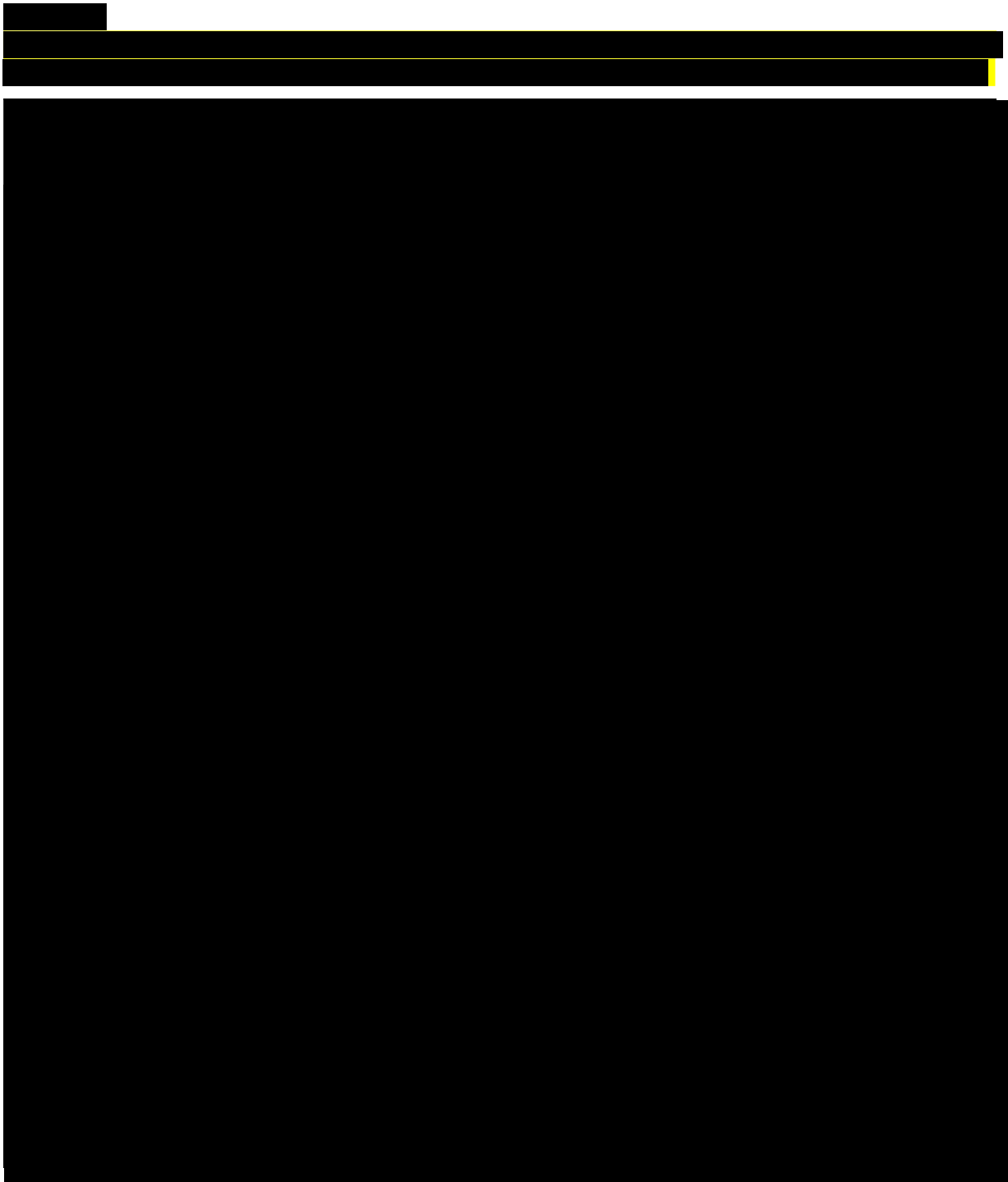


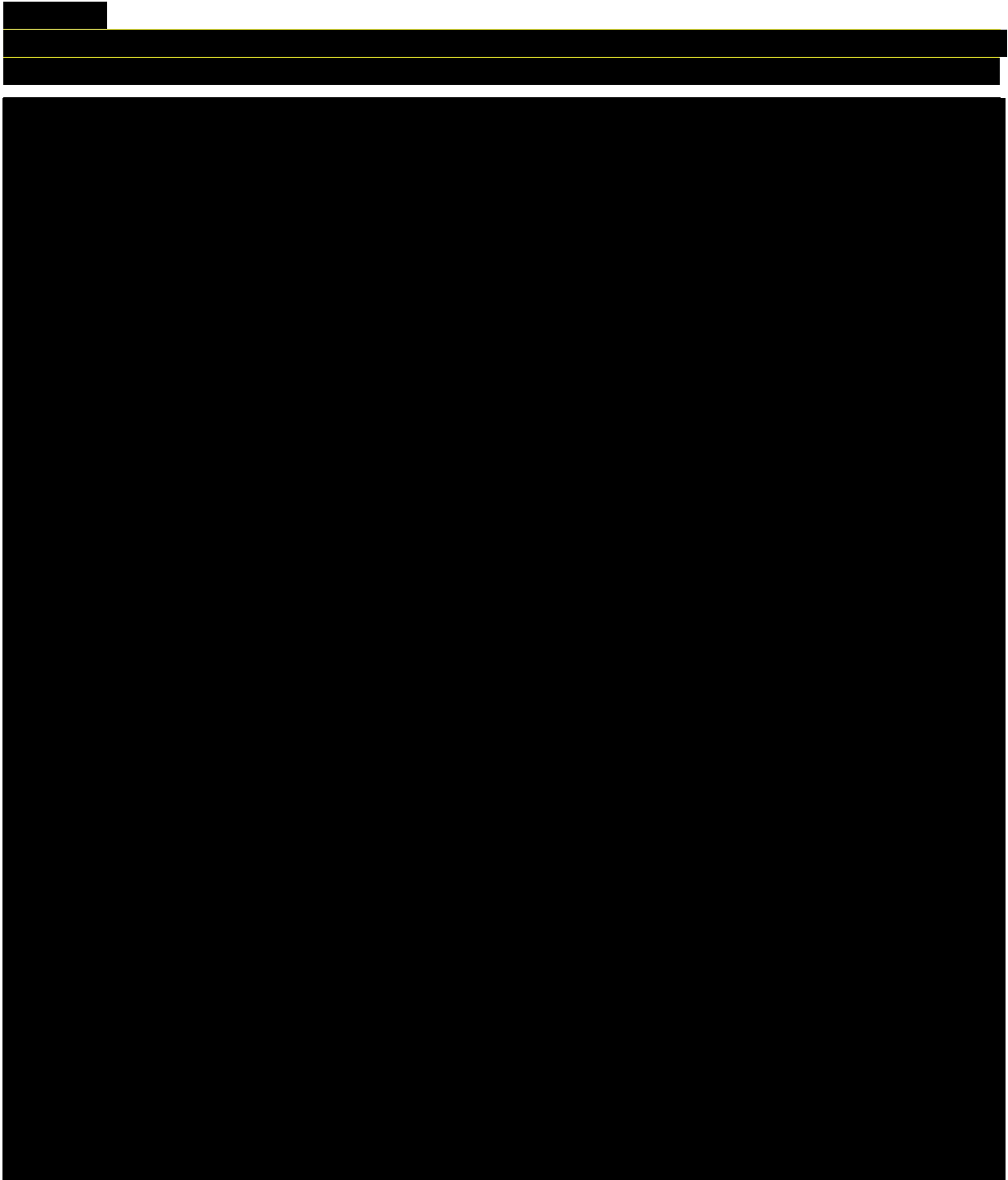


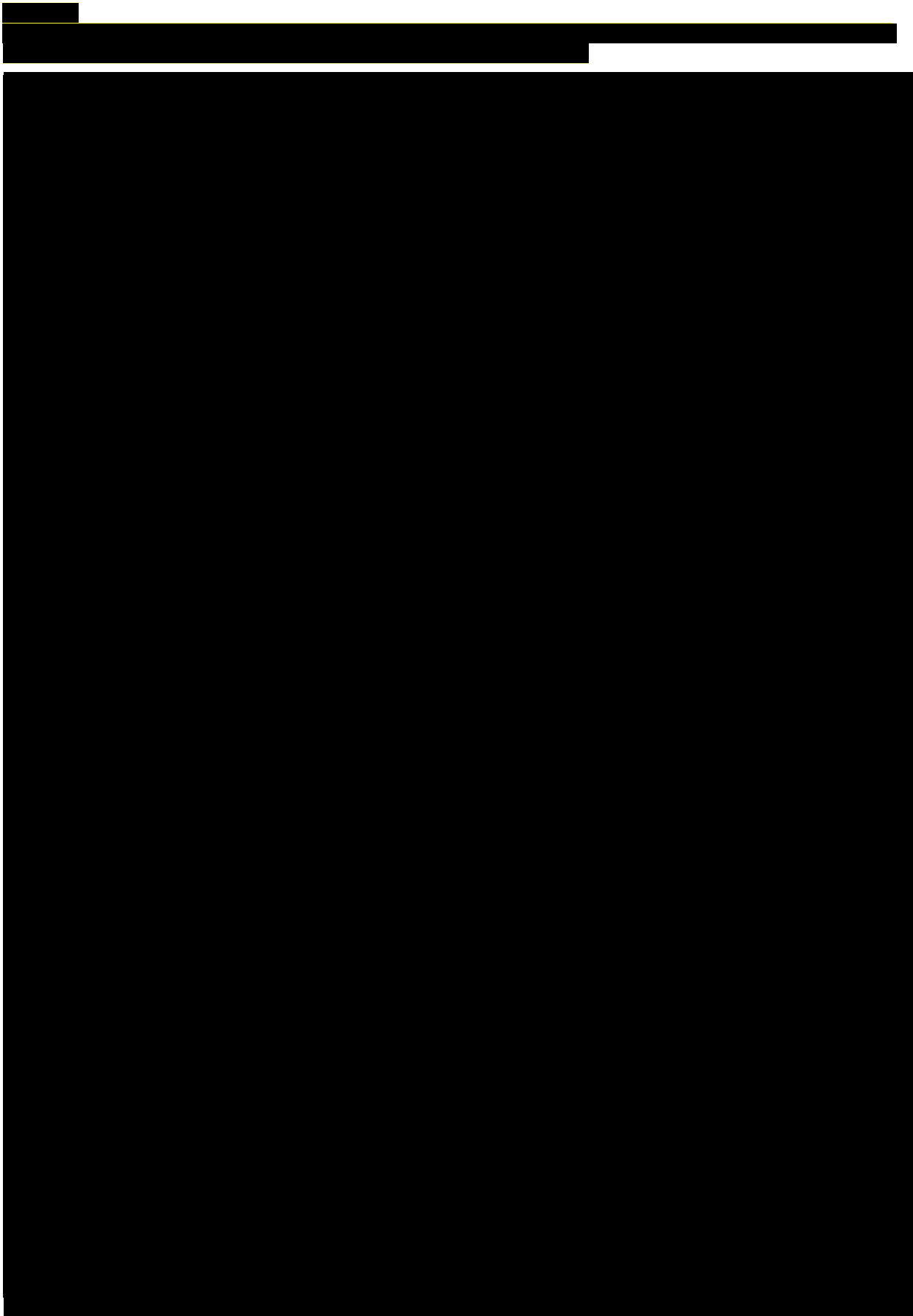


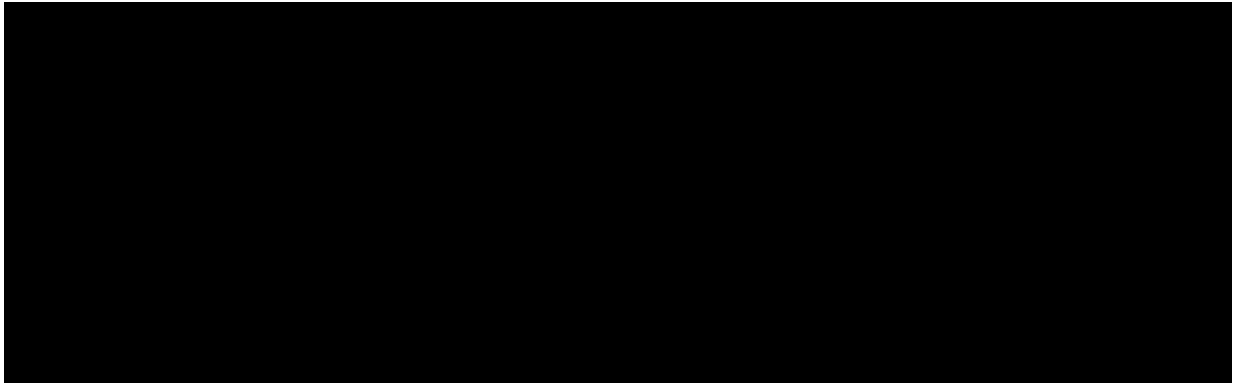












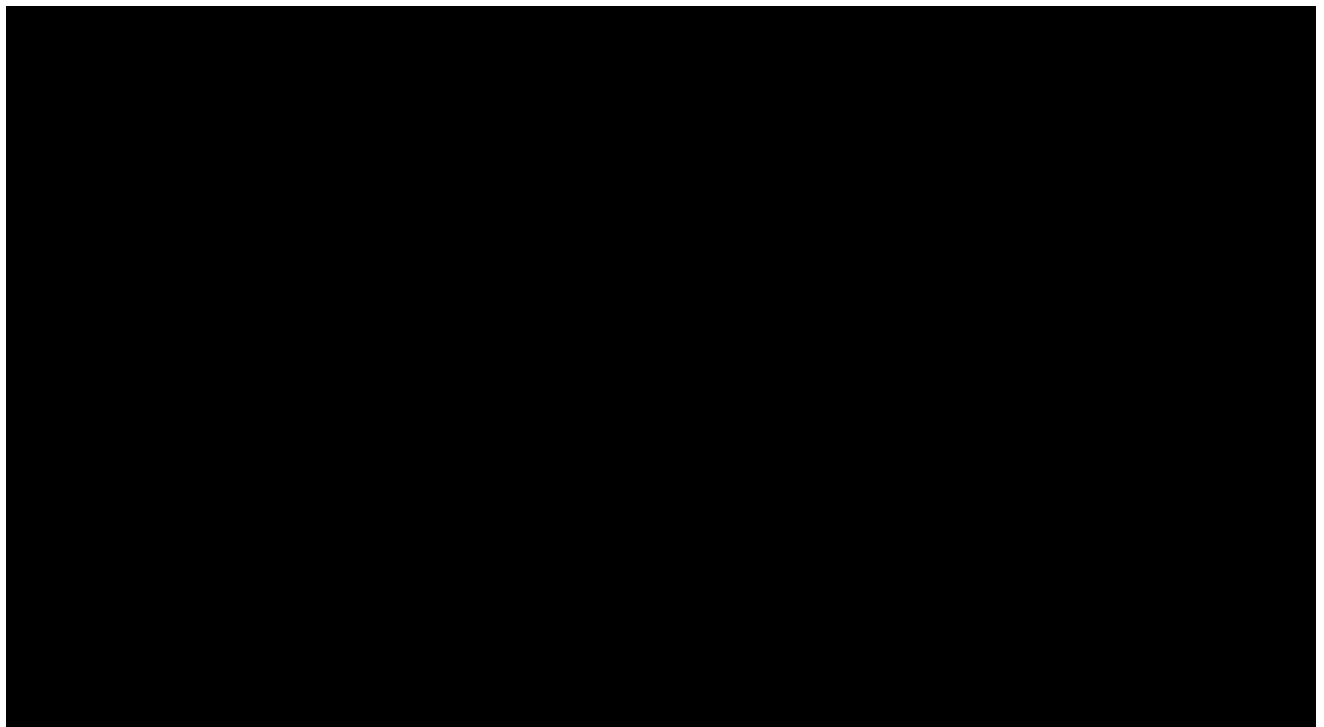
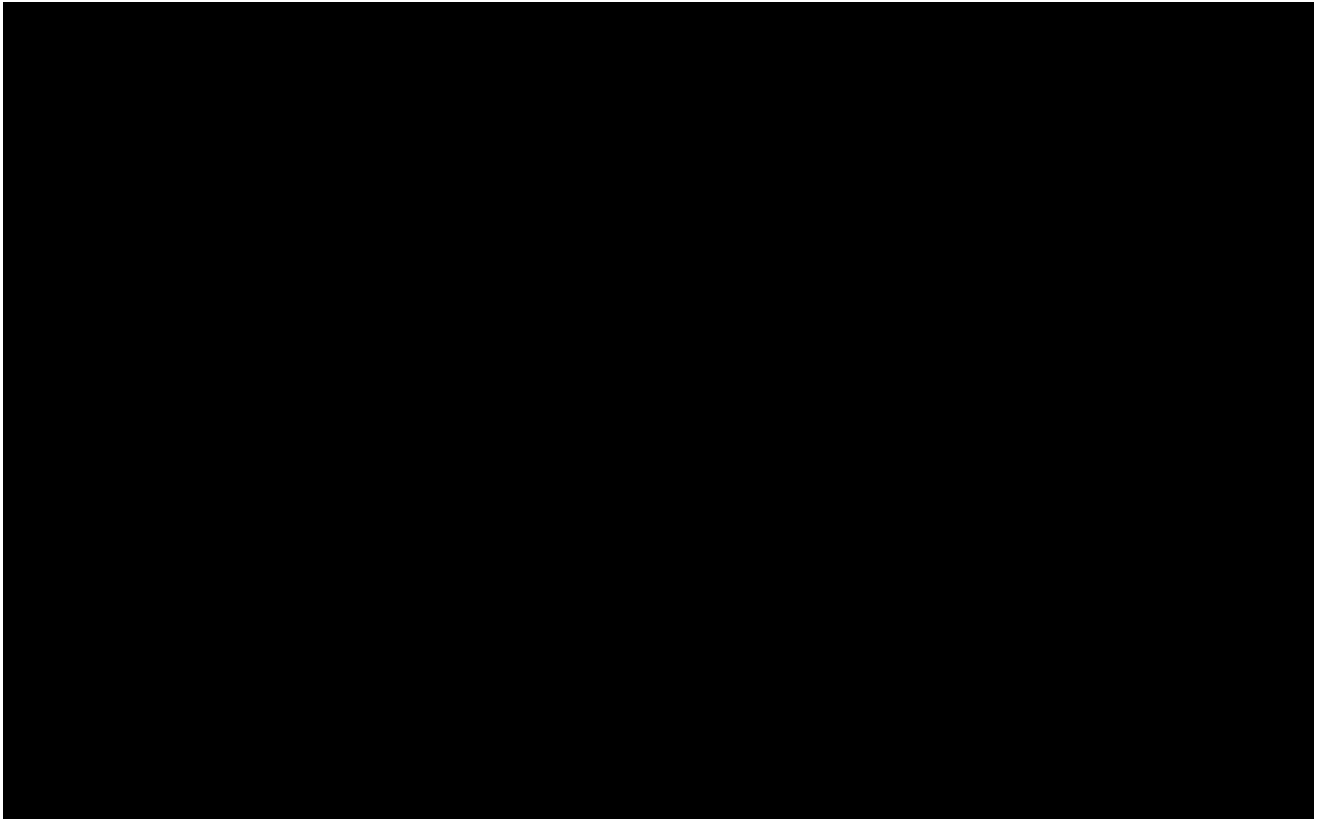
---

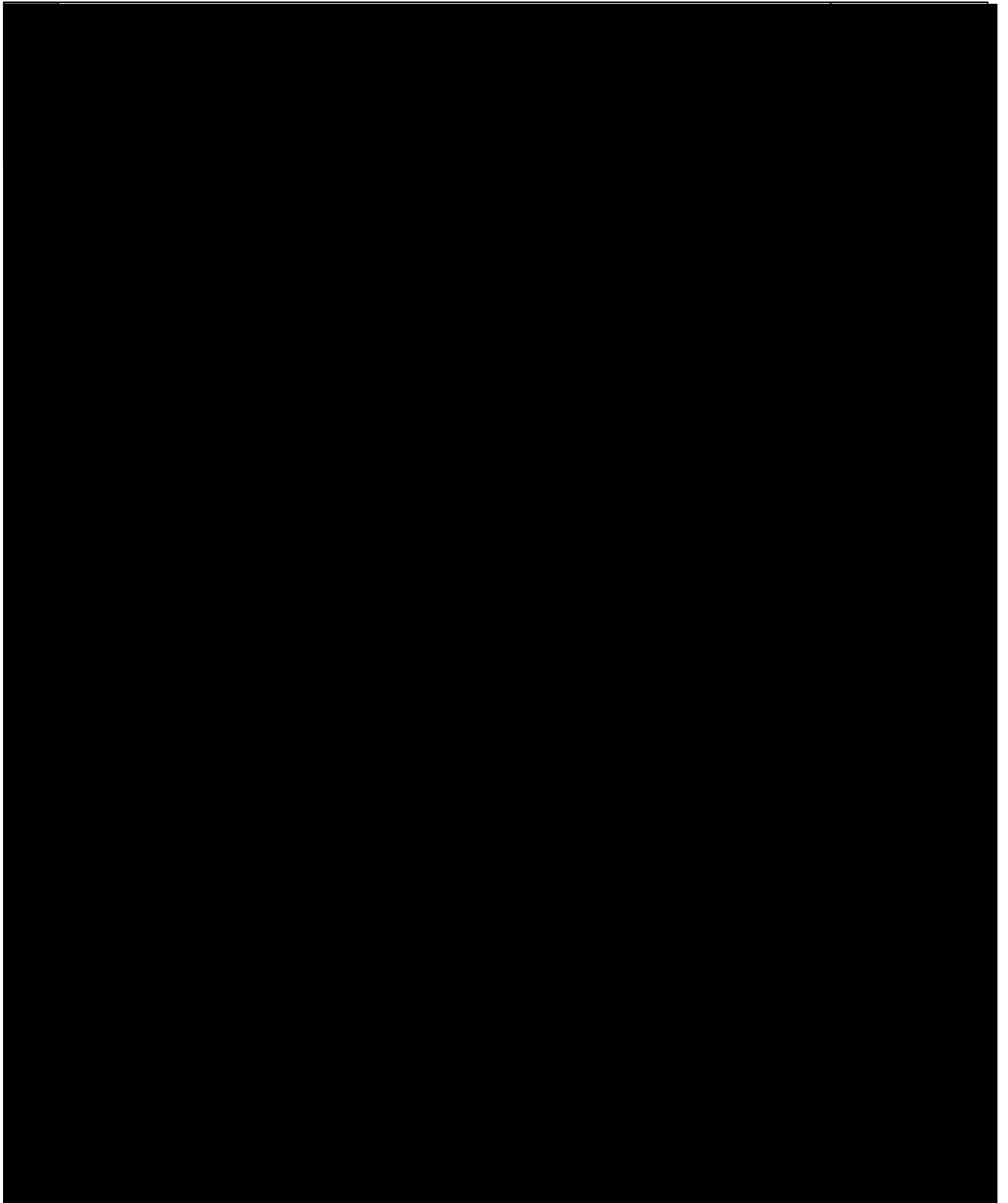
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

---







[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

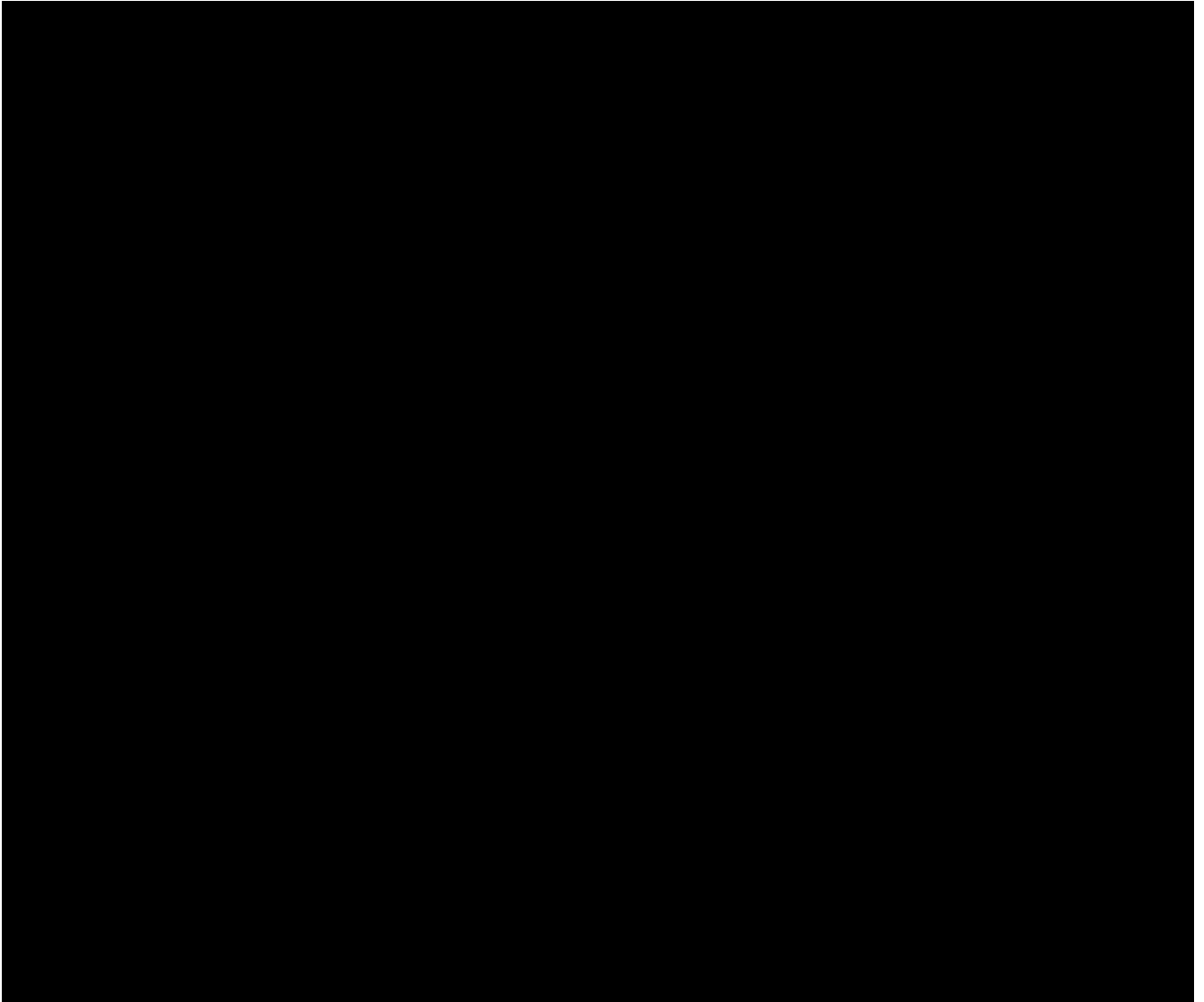
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

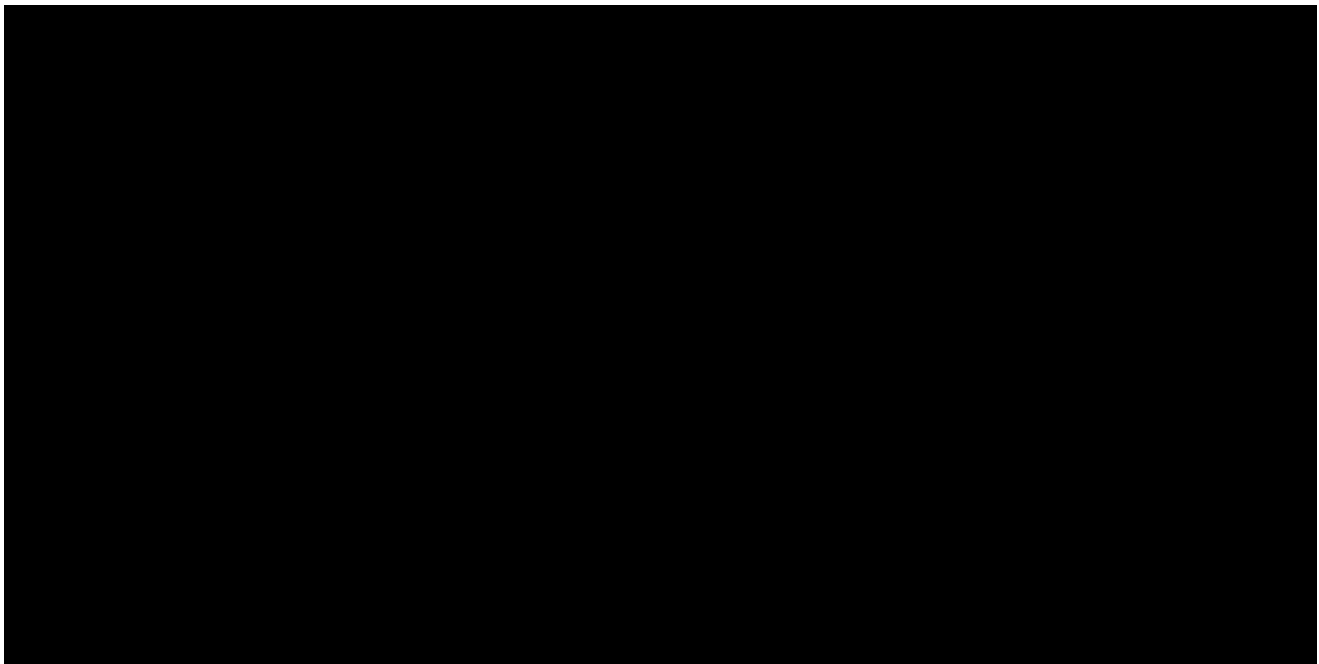
[Redacted text line]

[Large redacted text block]

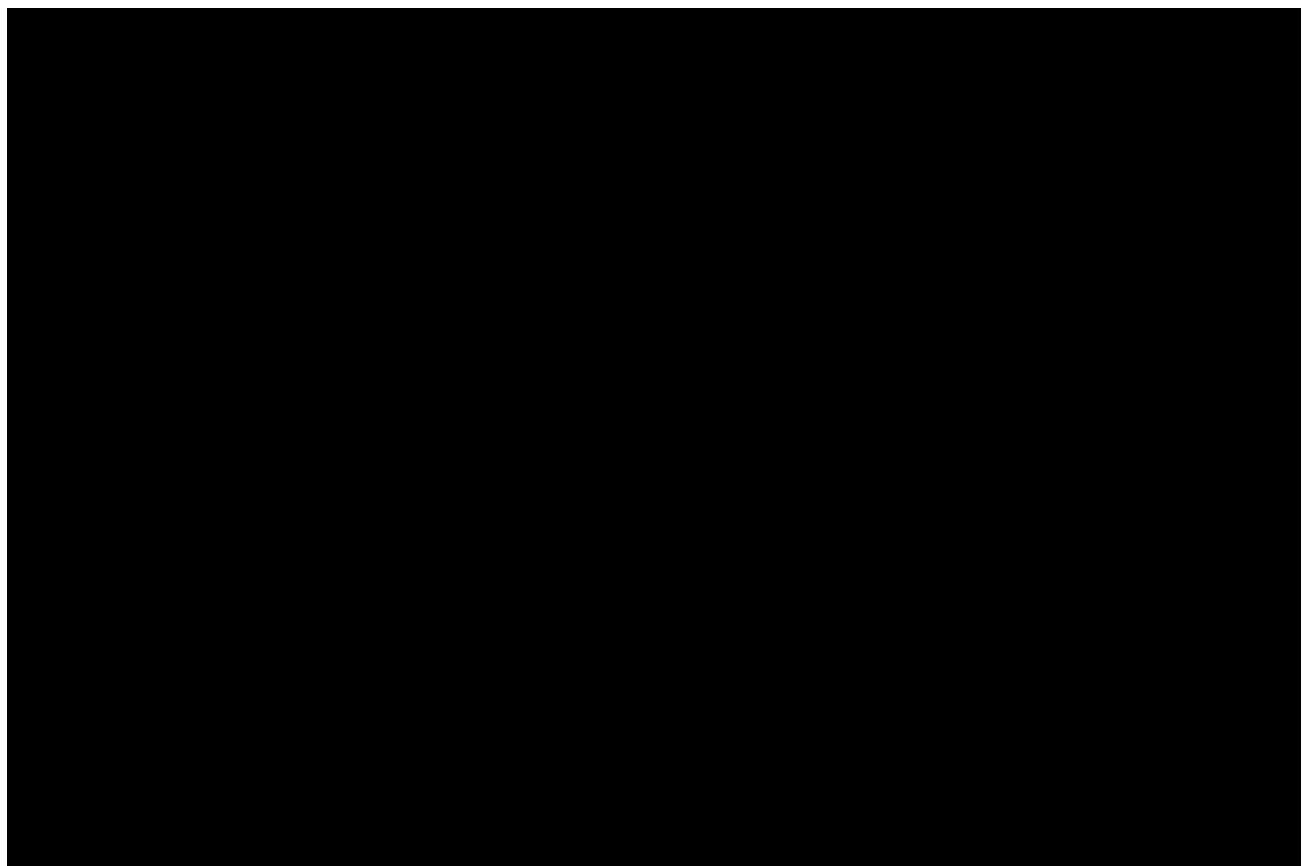


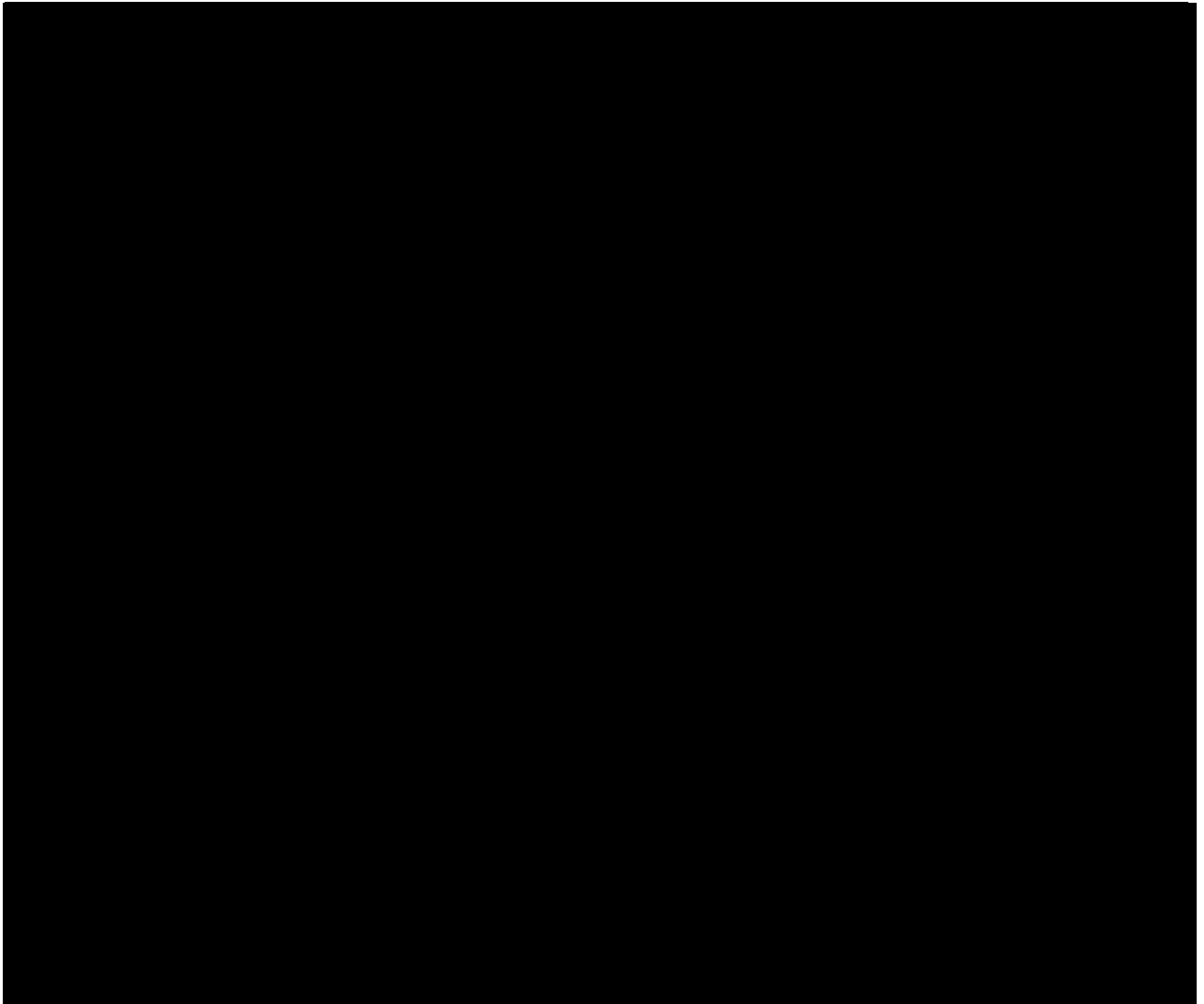
[Redacted text]

[Redacted text]







## 17.10. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 62.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	tucatinib	77
	Tukysa	49
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(tucatinib OR Tukysa)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(tucatinib OR Tukysa)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	tucatinib	23
	Tukysa	19
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(tucatinib OR Tukysa)	52
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(tucatinib OR Tukysa)	12
<b>URPLWMIPIB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	tucatinib	0
	Tukysa	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 27.01.2023

## 17.11. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 63.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>DeBusk 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska	Baza EMBASE, PubMed i Cochrane Library, a także źródła szarej literatury oraz rejestry badań klinicznych. Data przeszukania baz: 23 listopada 2020 r. Źródło finansowania: Seagen Inc.	Celem tego przeglądu było porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) za pomocą systematycznego przeglądu literatury i metaanalizy sieciowej randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem chorych na nieoperacyjnego /przerzutowego raka piersi HER2+ po zastosowaniu $\geq 1$ terapii HER2.	Do przeglądu włączono 149 publikacji (44 badania), w których przedstawiono dane dotyczące badanej populacji. Spośród nich do NMA włączono 12 <sup>26</sup> randomizowanych badań kontrolowanych; w tym badanie <i>HER2CLIMB</i> , które było badaniem z podwójnie ślełą próbą (pozostałe badania były otwarte). W przypadku modeli efektów stałych dotyczących PFS, pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (SUCRA) uplasowała schemat TUK+TRA+KAP na najwyższej pozycji zarówno w analizie HR, jak i FP. W dalszej kolejności znalazły się T-DM1 oraz kombinacja NER+KAP. W przypadku modeli efektów stałych dotyczących OS, w analizie SUCRA najwyżej, zarówno w analizie HR, jak i FP, oceniono schemat TUK+TRA+KAP, a następnie PER+TRA+KAP oraz monoterapię T-DM1. Zgodnie z wynikami NMA skojarzenie TUK+TRA+KAP przynosi korzyść wszystkim chorym na przerzutowego raka piersi HER2+.
<i>Simmons 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB	Medline (przez PubMed) oraz materiały z konferencji	Celem przeglądu była identyfikacja badań II lub III fazy oceniających	W wyniku przeszukania literatury uzyskano łącznie 1348 rekordów. Kryteria selekcji pozwoliły na wyłonienie ośmiu badań II lub III fazy, w których opisano wyniki

<sup>26</sup> ponieważ dane dotyczące OS z badania *GBG 26* nie uwzględniały w odpowiedni sposób zmiany leczenia, badanie to nie zostało włączone do sieci dla porównań OS

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<p>Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – ASCO, Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej – ESMO oraz Sympozjum nt. Raka Piersi w San Antonio – SABCS, które miały miejsce w latach 2019-2020.</p> <p>Data przeszukania baz: 10 lutego 2021 r.</p> <p>Źródło finansowania: AstraZeneca Global Inc, Hoffmann La-Roche Canada, Knight Therapeutics Inc, Viatrix Inc (Mylan Pharmaceuticals) i Pfizer Canada Inc.</p>	nowe leki stosowane jako terapia ≥3 linii w leczeniu raka piersi o dodatnim statusie HER2.	<p>skuteczności celowanej terapii ≥3 linii stosowanej w leczeniu zaawansowanego raka piersi o dodatnim statusie HER2.</p> <p>W czterech badaniach II fazy oceniano nowe terapie celowane na HER2, przy czym znaczące korzyści zaobserwowano w przypadku tukatynibu i T-DXd. W badaniu <i>HER2CLIMB</i>, w którym oceniano stosowanie tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji o 46% w populacji, w której oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy (n=480, p&lt;0,001) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu o 27% w całej badanej populacji przy dłuższej obserwacji (n=612, p=0,004). Wykazano, że tukatynib i jego metabolity skutecznie przenikały do płynu mózgowo-rdzeniowego i spowodowały zmniejszenie o 68% ryzyka wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu (p&lt;0,0001), zmniejszenie o 42% ryzyka zgonu (p=0,005) oraz potwierdzony wewnątrzczaszkowy ORR wynoszący 47,3% u chorych z mierzalnymi aktywnymi przerzutami do mózgu na początku badania (n=55).</p> <p>Opracowanie skutecznych i ogólnie dobrze tolerowanych terapii ukierunkowanych na HER2 przyniosło istotne klinicznie korzyści chorym z zaawansowanym rakiem piersi o dodatnim statusie HER2. Dowody przemawiają za kontynuacją supresji HER2 po progresji choroby. W oparciu o korzyść w zakresie wyników OS dla schematu TUK+TRA+KAP w badaniu <i>HER2CLIMB</i> oraz odpowiedzi zaobserwowanej w badaniu <i>DESTINY-Breast01</i> z zastosowaniem T-DXd, każdy ze schematów można rozważyć w leczeniu trzeciej i/lub czwartej linii, przy czym należy zwrócić uwagę na proaktywne postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności. Oczekuje się dalszych informacji na temat QoL i efektywności kosztowej, a także strategii postępowania w przypadku toksyczności.</p>
Zhang 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska	<p>Wyszukiwarka PubMed i Baza Embase oraz Cochrane</p> <p>Data przeszukania baz: 30 maja 2020 r.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało randomizowane badania kliniczne,</p>	Celem tego przeglądu było porównanie PFS, OS, ORR oraz bezpieczeństwa za pomocą systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych, dotyczących	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 082 rekordy. 34 publikacje spełniały kryteria włączenia. 27 badań opisanych w 34 publikacjach włączono do przeglądu systematycznego, a 26 badań opisanych w 33 publikacjach włączono do metaanalizy sieciowej.</p> <p>W przypadku terapii co najmniej drugiej linii T-DM1 i schemat TUK+TRA+KAP wykazały na podstawie metaanalizy sieciowej najwyższe prawdopodobieństwo, że są najbardziej optymalnymi terapiami pod względem skuteczności oraz mają umiarkowane bezpieczeństwo. Zarówno w rankingu prawdopodobieństwa, jak i w wynikach SUCRA, T-DM1 zajął pierwsze miejsce pod względem PFS i OS, a drugie</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>opublikowane w okresie od 1974 r. do maja 2020 r. (Embase) oraz 1966 r. do maja 2020 r. (Pubmed) Źródło finansowania: b/d</p>	<p>terapii anti-HER2, oraz chemioterapii stosowanych w zaawansowanym przerzutowym raku piersi. Przeprowadzono również metaanalizę sieciową metodą Bayesa w celu syntezy wyników i uszeregowania terapii.</p>	<p>pod względem ORR. Wyniki potwierdziły, że T-DM1 może znacząco poprawić PFS i OS w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. T-DM1 wykazywał również mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej i kardiologicznej w porównaniu z innymi terapiami drugiej lub kolejnych linii, co sugeruje wysoki poziom bezpieczeństwa stosowania T-DM1. Terapia skojarzona TUK+TRA+KAP osiągnęła najlepsze wyniki w SUCRA pod względem ORR i drugie miejsce pod względem PFS i OS, wykazując wysoką skuteczność w zwalczaniu komórek nowotworowych wykazujących nadekspresję receptora HER2. W badaniu <i>HER2CLIMB</i> schemat TUK+TRA+KAP wykazał dłuższy PFS (7,8 miesiąca w porównaniu z 5,6 miesiąca), OS (21,9 miesiąca w porównaniu z 17,4 miesiąca) i większy odsetek ORR (40,6% w porównaniu z 22,8%) w porównaniu ze schematem TRA+KAP. U chorych z przerzutami do mózgu schemat również znacząco poprawił PFS (7,6 miesiąca w porównaniu z 5,4 miesiąca) w porównaniu z KAP+TRA. Wyniki te sugerują, że TUK+TRA+KAP może być dobrą opcją terapii drugiej linii, zwłaszcza w BC z przerzutami do mózgu.</p> <p>W porównaniu z innymi terapiami drugiej lub kolejnej linii ryzyko toksyczności hematologicznej i kardiologicznej w czasie stosowania schematu TUK+TRA+KAP było umiarkowane. Badania kliniczne dotyczące tukatynibu są jednak nadal ograniczone i konieczne są dalsze badania obejmujące bezpośrednie porównanie schematu tukatynibu z innymi terapiami. Wcześniejsze badania sugerowały, że zarówno zmiana leczenia na anti-HER2 i chemioterapeutyki może być skuteczna u chorych, u których nie uzyskano korzyści z terapii pierwszego rzutu. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że zmiana leczenia z anti-HER2 na T-DM1 lub tukatynib skutkuje większą skutecznością niż inne terapie drugiej linii. Pomimo tego, wciąż obserwuje się dużą oporność na wiele substancji stosowanych w terapiach drugiej linii.</p> <p>Skojarzenie PER+TAX+TRA jest nadal zalecane jako standardowa terapia pierwszej linii w przypadku przerzutowego raka piersi o dodatnim statusie HER2, niezależnie od statusu HR. W przypadku terapii drugiej linii, T-DM1 oraz schemat TUK+TRA+KAP wykazują lepszą skuteczność niż inne schematy i akceptowalne bezpieczeństwo w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. Nadal potrzebne są dalsze badania kliniczne, zwłaszcza w przypadku terapii drugiej, a także kolejnych linii.</p>

## 17.12. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

**Tabela 64.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje		
		DeBusk 2021	Simmons 2022	Zhang 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK**	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK**	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	Częściowo tak	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>	TAK	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	Nie ma zastosowania	TAK
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 ma zastosowania	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje		
		DeBusk 2021	Simmons 2022	Zhang 2021
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK
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 ma zastosowania	Częściowo tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska	Niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone 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 obniżać 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

\*\*na podstawie danych nieopublikowanych przedstawionych przez autorów NMA

## 17.13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 17.13.1. Badanie HER2CLIMB

HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>W badaniu chorych z HER2 dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi leczonych wcześniej trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną randomizowano do grupy stosującej tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oraz grupy stosującej placebo z TRA i KAP</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych randomizowano do grup w stosunku 2:1. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem stanu sprawności w skali ECOG (0 vs 1 pkt) i obecności lub braku przerzutów do mózgu oraz pochodzenia (Stany Zjednoczone, Kanada lub reszta świata)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> badanie podwójnie zaślepienie, badacz, personel ośrodka badawczego, personel zajmujący się organizacją badań klinicznych oraz personel ze strony sponsora (z wyjątkiem określonego wcześniej personelu ds. bezpieczeństwa) nie będzie miał dostępu do schematu randomizacji podczas badania, z wyjątkiem sytuacji nagłych. Dane dotyczące bezpieczeństwa będą monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w pierwotnej analizie dla 14-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) łącznie z badania utracono 456 (74,5%) z 612 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 410 chorych<sup>27</sup> z grupy TUK+TRA+KAP utracono łącznie 286 (69,8%) chorych, w tym: 202 (49,3%) z powodu progresji choroby, 31 (7,6%) z powodu klinicznej progresji, 23 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (4,6%) z powodu wycofania zgody, 5 (1,2%) z powodu decyzji lekarza, 3 (0,7%) z powodu zgonu, 2 (0,5%) z innych powodów oraz 1 (0,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• spośród 202 chorych<sup>28</sup> z grupy PLC+TRA+KAP utracono łącznie 170 (84,2%) chorych, w tym: 134 (66,3%) z powodu progresji choroby, 17 (8,4%) z powodu klinicznej progresji, 6 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (3,5%) z powodu wycofania zgody, 4 (2,0%) z powodu decyzji lekarza oraz 2 (1,0%) z innych powodów;</li> </ul> <p>Analiza rozszerzona o dodatkowe 15,6 miesiąca obserwacji (mediana) wykazała, iż z badania łącznie utracono 398 (65,0%) z 612 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 410 chorych<sup>29</sup> z grupy TUK+TRA+KAP utracono łącznie 256 (62,4%) chorych, w tym: 229 (55,9%) z powodu zgonu, 22 (5,4%) z powodu wycofania zgody, 5 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• spośród 202 chorych<sup>30</sup> z grupy PLC+TRA+KAP utracono łącznie 142 (70,3%) chorych, w tym: 136 (67,3%) z powodu zgonu, 5 (2,5%) z powodu wycofania zgody, 1 (0,5%) chorego z powodu decyzji lekarza;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wynik dla populacji ITT:</b> tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. W populacji ITT oceniano następujące punkty końcowe: OS, ORR oraz PFS dla podgrupy chorych z przerzutami do mózgu. Pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) oceniano w populacji pierwszych 480 zrandomizowanych do badania chorych. Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;</p>

<sup>27</sup> 6 chorych zrandomizowanych do ramienia TUK nie otrzymało badanego leku

<sup>28</sup> 5 chorych zrandomizowanych do ramienia PLC nie otrzymało badanego leku

<sup>29</sup> 6 chorych zrandomizowanych do ramienia TUK nie otrzymało badanego leku

<sup>30</sup> 5 chorych zrandomizowanych do ramienia PLC nie otrzymało badanego leku, natomiast 26 chorych zmieniło interwencję (cross-over), w tym 9 (4,5%) chorych przeszło do ramienia TUK, a 17 (8,4%) chorych do ramienia PLC;



**HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]**

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIa;

**Sponsor:** Seattle Genetics;

**Liczba ośrodków:** 155 ośrodków w 15 krajach (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Szwajcaria, Czechy, Niemcy, Dania, Hiszpania, Francja, Wielka Brytania, Izrael, Włochy, Portugalia, Stany Zjednoczone);

**Okres obserwacji:** 23 lutego 2016 r. – 3 maja 2019 r., mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy; dodatkowe 15,6 miesiąca obserwacji: luty 2020 – 8 lutego 2021.

**Analiza statystyczna:** obliczono, że 288 zdarzeń w populacji objętej analizą pierwszorzędnego punktu końcowego będzie wymagane w celu osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% w celu wykrycia HR=0,67 przy dwustronnym teście log-rank na poziomie alfa 0,05. Ostateczne analizy OS i PFS w populacji chorych z przerzutami do mózgu miały być przeprowadzone odpowiednio dla 361 i 220 zdarzeń. W celu uzyskania wymaganej liczby zdarzeń należało przeprowadzić randomizację u około 600 chorych. Do oszacowania krzywych czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Modele proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją zastosowano w celu określenia HR oraz 95% przedziałów ufności.

W momencie odcięcia danych (4 września 2019 r.) wystąpiło 275 zdarzeń PFS w populacji pierwszorzędnego punktu końcowego oraz 215 zgonów i 157 zdarzeń PFS u chorych z przerzutami do mózgu w całej populacji. W oparciu o zaobserwowaną liczbę zdarzeń, skorygowane wielorakie, dwustronne poziomy alfa w pierwszej analizie okresowej wynosiły 0,007 dla OS i 0,008 dla PFS u chorych z przerzutami do mózgu;

Do oszacowania OS i PFS oraz związanych z nimi 95% przedziałów ufności dla dodatkowego okresu obserwacji (15,6 miesiąca) zastosowano metodę Kaplana-Meiera. HR obliczono na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z zastosowaniem czynników stratyfikacji, takich jak stan sprawności wg ECOG (0 lub 1), region świata (Ameryka Północna lub reszta świata). Wszystkie podane wartości alfa są wartościami nominalnymi i zostały uzyskane na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

Analizę EQ-5D-5L i EQ-VAS przeprowadzono dla wszystkich chorych w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu. Czas do istotnego pogorszenia w skali EQ-VAS (zdefiniowanego jako zmiana o 7 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Mediana czasu do wystąpienia pogorszenia i 95% przedział ufności zostały obliczone dla każdego ramienia leczenia.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- potwierdzony HER2 dodatni zaawansowany rak piersi na podstawie analizy immunohistochemicznej, hybrydyzacji in situ lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ potwierdzonej w centralnym laboratorium. (nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu ISH));
- stan sprawności w skali ECOG (*ang. Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1;
- stosowanie wcześniej terapii trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1;
- progresja nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po ostatniej terapii układowej (potwierdzona przez badacza) lub nietolerancja ostatniej terapii układowej;
- mierzalna choroba nowotworowa zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1);
- odpowiednia czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego;
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosi  $\geq 50\%$ ;
- przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy;
- negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres badania oraz 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;

**Kryteria wykluczenia:**

- wcześniejsze leczenie przerzutów kapecytabiną lub/i lapatynibem w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem przypadków, w których lapatynib/kapecytabinę podawano przez  $\leq 21$  dni i przerwano z przyczyn innych niż progresja choroby lub ciężka toksyczność);
- wcześniejsze leczenie eratynibem, afatynibem lub innym badanym inhibitorem HER2/receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *ang. epithelial growth factor receptor*) lub inhibitorem kinazy tyrozyny (TKI, *ang. tyrosine kinase inhibitor*);
- wcześniejsze leczenie, w wyniku którego uzyskano dawkę antracyklin równoważną skumulowanej dawce doksorubicyny  $>450$  mg/m<sup>2</sup>, epirubicyny  $>720$  mg/m<sup>2</sup>, mitoksantronu  $>120$  mg/m<sup>2</sup>, idarubicyny  $>90$  mg/m<sup>2</sup>, liposomalnej doksorubicyny  $>550$  mg/m<sup>2</sup>;



**HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]**

- układowe leczenie przeciwnowotworowe, radioterapia obszarów innych niż ośrodkowy układ nerwowy lub terapia innym badanym lekiem stosowane  $\leq 3$  tygodnie przed rozpoczęciem badania lub uczestnictwo w innym eksperymentalnym badaniu klinicznym;
- klinicznie istotna choroba układu krążenia, zapalenie wątroby typu B lub C lub inna rozpoznana przewlekła choroba wątroby, HIV lub niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej;
- brak możliwości przeprowadzenia obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) mózgu;
- stosowanie silnego inhibitora CYP3A4 lub CYP2C8 w ciągu 5 okresów półtrwania inhibitora lub silnego induktora CYP3A4 lub CYP2C8 w ciągu 5 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania;
- zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- konieczność zastosowania terapii warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny (dozwolone są antykoagulanty inne niż kumaryna);
- stany, które mogą wpływać na wchłanianie leku z przewodu pokarmowego;

**Kryteria wykluczenia chorych z przerzutami do mózgu:**

- wszelkie zmiany w mózgu wymagające natychmiastowego leczenia miejscowego (możliwe włączenie do badania po zastosowaniu terapii miejscowej);
- nieleczone zmiany w mózgu o wielkości  $> 2,0$  cm, chyba że zgodę wyraził badacz;
- rozpoznane lub podejrzenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzone przez badacza;
- słabo kontrolowane ( $> 1$ /tydzień) napady drgawkowe;
- stałe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu kontroli objawów przerzutów do mózgu w całkowitej dawce dobowej  $> 2$  mg deksametazonu (lub równoważnej).

**Dane demograficzne (populacja chorych, w której oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy)\***

Parametr		Grupa badana (TUK+TRA+KAP)	Grupa kontrolna (TRA+KAP)
Liczba chorych		320	160
Mężczyźni, n (%)		3 (0,9)	2 (1,3)
Wiek, n (%)	<65 r.ż.	252 (78,8)	132 (82,5)
	$\geq 65$ r.ż.	68 (21,3)	28 (17,5)
Wiek, mediana [lata]		54,0	54,0
Rasa, n (%)**	Żółta	17 (5,3)	3 (1,9)
	Czarna	30 (9,4)	13 (8,1)
	Biała	225 (70,3)	125 (78,1)
	Nieznana lub inna	48 (15,0)	19 (11,9)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	204 (63,8)	103 (64,4)
	Pozostałe kraje	116 (36,3)	57 (35,6)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	190 (59,4)	99 (61,9)
	ER- i PgR-	126 (39,4)	61 (38,1)
	Inny	4 (1,3)	0 (0,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)***	0	159 (49,7)	76 (47,5)
	1	161 (50,3)	84 (52,5)

<b>HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]</b>			
Stadium IV choroby w momencie rozpoznania, n (%)		108 (33,8)	67 (41,9)
Występowanie przerzutów do mózgu obecnie lub w przeszłości, n (%)		148 (46,3)	71 (44,4)
Lokalizacja innych przerzutów, n (%)	Płuca	160 (50,0)	82 (51,3)
	Wątroba	108 (33,8)	64 (40,0)
	Kości	178 (55,6)	85 (53,1)
Poprzednie linie leczenia, mediana (zakres) [liczba]		4 (2; 14)	4 (2; 17)
Poprzednie linie leczenia raka z przerzutami, mediana (zakres) [liczba]		3 (1; 14)	3 (1; 13)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Trastuzumab	320 (100,0)	160 (100,0)
	Pertuzumab	320 (100,0)	159 (99,4)
	Trastuzumab emtanzyna	320 (100,0)	160 (100,0)
	Lapatynib	22 (6,9)	10 (6,3)
<b>Dane demograficzne (populacja ITT)</b>			
<b>Dane demograficzne</b>		<b>Grupa badana (TUK+TRA+KAP)</b>	<b>Grupa kontrolna (TRA+KAP)</b>
Liczba chorych		410	202
Mężczyźni, n (%)		3 (0,7)	2 (1,0)
Wiek, n (%)	<65 r.ż.	328 (80,0)	168 (83,2)
	≥65 r.ż.	82 (20,0)	34 (16,8)
Wiek, mediana [lata]		55,0	54,0
Rasa, n (%)**	Żółta	18 (4,4)	5 (2,5)
	Czarna	41 (10,0)	14 (6,9)
	Biała	287 (70,0)	157 (77,7)
	Nieznana lub inna	64 (15,6)	26 (12,9)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	246 (60,0)	123 (60,9)
	Pozostałe kraje	164 (40,0)	79 (39,1)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	243 (59,3)	127 (62,9)
	ER- i/lub PgR-	161 (39,3)	75 (37,1)
	Inny	6 (1,5)	0 (0,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)***	0	204 (49,8)	94 (46,5)
	1	206 (50,2)	108 (53,5)
Stadium IV choroby w momencie rozpoznania, n (%)		143 (34,9)	77 (38,1)

<b>HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]</b>			
Występowanie przerzutów do mózgu obecnie lub w przeszłości, n (%)		198 (48,3)	93 (46,0)
Lokalizacja innych przerzutów, n (%)	Płuca	200 (48,8)	100 (49,5)
	Wątroba	137 (33,4)	78 (38,6)
	Kości	223 (54,4)	111 (55,0)
Poprzednie linie leczenia, mediana (zakres) [liczba]		4 (2; 14)	4 (2; 17)
Poprzednie linie leczenia raka z przerzutami, mediana (zakres) [liczba]		3 (1; 14)	3 (1; 13)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Trastuzumab	410 (100,0)	202 (100,0)
	Pertuzumab	409 (99,8)	201 (99,5)
	Trastuzumab emtanzyna	410 (100,0)	202 (100,0)
	Lapatynib	24 (5,9)	10 (5,0)
<b>Dane demograficzne (populacja HRQoL ogółem) [Mueller 2021]</b>			
Dane demograficzne		<b>Grupa badana (TUK+TRA+KAP)</b>	<b>Grupa kontrolna (TRA+KAP)</b>
Liczba chorych		218	113
Wiek, mediana [zakres]		55 (22; 79)	54 (25; 76)
Kobiety, n (%)		217 (99,5)	111 (98,2)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	106 (48,6)	52 (46,0)
	1	112 (51,4)	61 (54,0)
Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)	0-III	140 (64,2)	72 (63,7)
	IV	77 (35,3)	40 (35,4)
	b/d	1 (0,5)	1 (0,9)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	135 (61,9)	71 (62,8)
	ER- i/lub PgR-	79 (36,2)	42 (37,2)
	Inny	4 (1,8)	0 (0,0)
Poprzednie linie leczenia, mediana (zakres) [liczba]	Ogółem	4 (2;11)	4 (2; 12)
	Przerzuty	3 (1, 11)	3 (1, 11)
<b>Dane demograficzne (populacja HRQoL przerzutów mózgowych) [Mueller 2021]</b>			
Dane demograficzne		<b>Grupa badana (TUK+TRA+KAP)</b>	<b>Grupa kontrolna (TRA+KAP)</b>
Liczba chorych		107	57
Wiek, mediana [zakres]		54 (22; 75)	52 (25; 75)
Kobiety, n (%)		107 (100,0)	56 (98,2)
	0	51 (47,7)	22 (38,6)

<b>HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]</b>			
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	1	56 (52,3)	35 (61,4)
Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)	0-III	64 (59,8)	31 (54,4)
	IV	42 (39,3)	25 (43,9)
	b/d	1 (0,9)	1 (1,8)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	64 (59,8)	34 (59,6)
	ER- i/lub PgR-	41 (38,3)	23 (40,4)
	Inny	2 (1,9)	0 (0,0)
Poprzednie linie leczenia, mediana (zakres) [liczba]	Ogółem	4 (2, 11)	3 (2, 12)
	Przerzuty	2 (1, 11)	3 (1, 11)
<b>Dane demograficzne (populacja) [Lin 2020]</b>			
<b>Dane demograficzne</b>		<b>Grupa badana (TUK+TRA+KAP)</b>	<b>Grupa kontrolna (TRA+KAP)</b>
Liczba chorych		198	93
Wiek, mediana [zakres]		53 (22; 75)	52 (25; 75)
Wiek, n (%)	≥65 r.ż.	32 (16,2)	16 (17,2)
	<65 r.ż.	166 (83,8)	77 (82,8)
Kobiety, n (%)		197 (99,5)	92 (98,9)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	116 (58,6)	61 (65,6)
	Pozostałe kraje	82 (41,4)	32 (34,4)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	92 (46,5)	38 (40,9)
	1	106 (53,5)	55 (59,1)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PgR+	107 (54,0)	59 (63,4)
	ER- i/lub PgR-	88 (44,4)	34 (36,6)
Przerzuty w momencie rozpoznania choroby, n (%)		77 (38,9)	39 (41,9)
Przerzuty, inne niż mózgowe, n (%)		192 (97,0)	90 (96,8)
Przerzuty mózgowe w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Leczone, stabilne <sup>31</sup>	80 (40,4)	37 (39,8)
	Leczone, niestabilne <sup>32</sup>	74 (37,4)	34 (36,6)

<sup>31</sup> Wszystkie przerzuty mózgowe leczone wcześniej za pomocą chirurgii/radioterapii, bez późniejszej udokumentowanej ich progresji.

<sup>32</sup> Wcześniejsze leczenie chirurgiczne/radioterapia z udokumentowaną progresją przerzutów mózgowych od ostatniego leczenia chirurgicznego/radioterapii.

<b>HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]</b>			
	Nieleczone <sup>33</sup>	44 (22,2)	22 (23,7)
Wcześniejsze leczenie przerzutów mózgowych, n (%)	Radioterapia	140 (70,7)	64 (68,8)
	WBRT <sup>^</sup>	77 (38,9)	45 (48,4)
	Radioterapia celowana	92 (46,5)	32 (34,4)
	Leczenie chirurgiczne	33 (16,7)	13 (14,0)
<b>Dane demograficzne (populacja ITT) [Curigliano 2021]</b>			
Dane demograficzne		Grupa badana (TUK+TRA+KAP)	Grupa kontrolna (TRA+KAP)
Liczba chorych		370	242
Wiek, n (%)	<65 r.ż.	294 (79,5)	202 (83,5)
	≥65 r.ż.	76 (20,5)	40 (16,5)
Rasa, n (%)**	Biała	268 (72,4)	176 (72,7)
	Inna niż biała	102 (27,6)	66 (27,3)
Status receptora hormonalnego, n (%)	Dodatni	226 (61,1)	144 (59,5)
	Ujemny	144 (38,9)	98 (40,5)
Przerzuty go mózgu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Tak	189 (51,1)	102 (42,1)
	Nie	180 (48,6)	139 (57,4)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	155 (41,9)	143 (59,1)
	1	215 (58,1)	99 (40,9)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone i Kanada	240 (64,9)	129 (53,3)
	Pozostałe kraje	130 (35,1)	113 (46,7)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> tukatynib w dawce 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastazumabem (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni podawany dożylnie lub podskórnio) i kapecytabiną (2 000 mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu)</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo w skojarzeniu z trastazumabem (w początkowej dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg raz na 21 dni podawany dożylnie lub podskórnio) i kapecytabiną (2 000 mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu)</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• PFS;</li> <li>• ORR;</li> </ul>			

<sup>33</sup> Brak wcześniejszego zabiegu chirurgicznego/radioterapii przerzutów mózgowych.

**HER2CLIMB [Murthy 2020, protokół badania HER2CLIMB, Curigliano 2021, Mueller 2021, Lin 2020]**

- DOR;
- CBR;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** brak.

\*populacja chorych, w której oceniano pierwszorzędowy, obejmowała pierwszych 480 zrandomizowanych do badania chorych

\*\*rasę określał badacz w danym ośrodku

\*\*\*stan sprawności w skali ECOG mieści się w zakresie od 0 do 5 pkt, przy czym wyższa liczba punktów wskazuje na wyższy stopień niepełnosprawności

^ ang. *Whole Brain Radiation Therapy* - radioterapia całego mózgu

### 17.13.2.Badanie 301

**301 [Kaufman 2015, suplement Kaufman, protokół Kaufman]**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy III**

**W badaniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano antracykliny i taksany we wcześniejszych schematach leczenia, randomizowano do grupy stosującej mesylian eribuliny (ERI) lub grupy stosującej kapecytabinę (KAP);**

**Opis metody randomizacji:** chore randomizowano do grup w stosunku 1:1. Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem statusu receptora hormonalnego HER2 (HER2+, HER2- lub. status nieznany) oraz względem regionu (Ameryka Środkowa, Europa Zachodnia/Australia, Europa Wschodnia, Ameryka Północna, Azja lub Afryka Południowa);

**Zaślepienie:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie z badania utracono 1092<sup>34</sup> (99,1%) z 1102 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 554 chorych z grupy ERI utracono łącznie 549 (99,1%) chore, w tym: 409 (73,8%) w związku z progresją choroby, 45 (8,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 34 (6,1%) w związku z decyzją chorej, 27 (4,9%) z powodu klinicznej progresji choroby, 15 (2,7%) w związku z decyzją lekarza, 10 (1,8%) z innych powodów, 8 (1,4%) w związku z wycofaniem zgody oraz 1 (0,2%) z powodu zgonu;
- spośród 548 chorych z grupy KAP utracono łącznie 543 (99,1%) chore, w tym: 405 (73,9%) w związku z progresją choroby, 59 (10,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 27 (4,9%) w związku z decyzją chorej, 24 (4,4%) z powodu klinicznej progresji choroby, 14 (2,6%) w związku z decyzją lekarza, 9 (1,6%) z innych powodów oraz 5 (0,9%) w związku z wycofaniem zgody;

**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. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania.;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Eisai;

**Liczba ośrodków:** ok. 210 ośrodków;

**Okres obserwacji:** wrzesień 2006 r. – wrzesień 2009 r.;

<sup>34</sup> 10 chorych (1,8%) w grupie ERI nie rozpoczęło leczenia, w tym: 4 (0,7%) ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia, 3 (0,5%) z powodu wycofania zgody, 2 (0,4%) w związku z decyzją chorej oraz 1 (0,2%) z innych powodów. W grupie KAP leczenia nie rozpoczęły 2 chore (0,4%) w tym po 1 (0,2%) chorej ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia oraz z powodu wycofania zgody.

**Analiza statystyczna:** 905 przypadków w populacji objętej analizą OS było wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90% do wykrycia HR=0,80 w celu wykrycia 3-miesięcznego wzrostu mediany przeżycia w porównaniu z 12-miesięczną medianą przeżycia dla KAP. Zastosowano dwustronny test log-rank na poziomie alfa 0,04 dla OS oraz 0,01 dla PFS. Do oszacowania mediany dla PFS i OS 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 dla pierwszorzędowych punktów końcowych. ORR porównywano między grupami leczenia za pomocą dokładnego testu Fishera. Przeprowadzono również eksploracyjne analizy OS i PFS (z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zostały użyte do randomizacji);

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- potwierdzony badaniem histologicznym lub cytologicznym rak piersi;
- $\leq 3$  wcześniejsze schematy chemioterapii ( $\leq 2$  schematy w przypadku choroby zaawansowanej i/lub z przerzutami) w wywiadzie;
- wcześniejsze leczenie antracyklinami i taksanami w wywiadzie;
- ustąpienie wszystkich objawów toksyczności związanych z chemioterapią lub radioterapią do stopnia 1 (z wyjątkiem stabilnej neuropatii czuciowej stopnia 2 i łysienia);
- stan sprawności w skali ECOG (*ang. Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2;
- odpowiednia czynność nerek, szpiku kostnego i wątroby;
- występowanie mierzalnych i niemierzalnych zmian chorobowych zgodnie z kryteriami RECIST;
- przewidywana długość życia  $\geq 3$  miesiące

##### Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie KAP w wywiadzie;
- radioterapia obejmująca  $>30\%$  szpiku;
- jakkolwiek inna choroba, związana z dodatnim statusem HER2, wymagająca leczenia w trakcie badania;
- chore, które otrzymały chemioterapię, radioterapię lub terapię biologiczną w ciągu dwóch tygodni lub terapię hormonalną w ciągu jednego tygodnia przed rozpoczęciem leczenia lub stosowały jakkolwiek badany lek w ciągu czterech tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania;
- wcześniejsze leczenie mitomycyną C lub pochodnymi nitrozomocznika;
- dysfunkcja płuc, wymagająca aktywnego leczenia, w tym stosowania tlenu w wywiadzie;
- chore z przerzutami do mózgu lub przestrzeni podtwardówkowej, które nie zakończyły leczenia miejscowego i nie zaprzestały stosowania kortykosteroidów w tym wskazaniu na co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia;
- rak opon mózgowych, HIV;
- terapia warfaryną/pokrewnymi związkami przeciwzakrzepowymi, które nie mogą być zastąpione heparyną (dopuszczalne leczenie małą dawką, przy jednoczesnym kontrolowaniu parametrów czasu protrombinowego (PT *ang. prothrombin time*) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR *ang. international normalized ratio*);
- ciąża, karmienie piersią;
- znaczne upośledzenie układu sercowo-naczyniowego (zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie  $>$  stopień II wg NYHA (*ang. New York Heart Association*), niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, arytmia);
- nowotwór złośliwy, inny niż rak szyjki macicy (*in situ*) lub nieczerniakowy rak skóry, chyba że wcześniejszy nowotwór złośliwy został zdiagnozowany i ostatecznie wyleczony  $\geq 5$  lat wcześniej, bez późniejszych dowodów na nawrót choroby.

#### Dane demograficzne

Parametr	Grupa kontrolna (ERI)	Grupa badana (KAP)
Liczba chorych	554	548
Wiek, mediana (zakres) [lata]	54,0 (24; 80)	53,0 (26; 80)
Rasa, n (%)	Biała	496 (89,5)
		495 (90,3)

	Azjatycka/mieszkańcy Wysp Pacyfiku	18 (3,2)	18 (3,3)
	Czarna/Afroamerykańska	15 (2,7)	16 (2,9)
	Inna	25 (4,5)	19 (3,5)
Region geograficzny, n (%)	Europa Wschodnia	307 (55,4)	305 (55,7)
	Ameryka Środkowa	105 (19,0)	104 (19,0)
	Europa Zachodnia	80 (14,4)	77 (14,1)
	Ameryka Północna	44 (7,9)	43 (7,8)
	Azja	13 (2,3)	12 (2,2)
	Afryka Południowa	5 (0,9)	7 (1,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	250 (45,1)	230 (42,0)
	1	293 (52,9)	301 (54,9)
	2	11 (2,0)	16 (2,9)
	3	0 (0,0)	1 (0,2)
Wcześniejsze chemioterapie, n (%)	0	1 (0,2)	0 (0,0)
	1	147 (26,5)	153 (27,9)
	2	319 (57,6)	314 (57,3)
	3	84 (15,2)	78 (14,2)
	4	3 (0,5)	2 (0,4)
	5	0 (0,0)	1 (0,2)
Wcześniejsze chemioterapie dla zaawansowanej postaci choroby, n (%)	0	116 (20,9)	104 (19,0)
	1	280 (50,5)	293 (53,5)
	2	154 (27,8)	146 (26,6)
	>2	4 (0,7)	5 (0,9)
Oporność na leczenie*, n (%)	Taksany	250 (45,1)	260 (47,4)
	Antracykliny	134 (24,2)	139 (25,4)
	Taksany i antracykliny	91 (16,4)	103 (18,8)
Status HER2, n (%)	Dodatni	86 (15,5)	83 (15,1)
	Ujemny	375 (67,7)	380 (69,3)
	Nieznany	93 (16,8)	85 (15,5)
Status ER, n (%)	Dodatni	259 (46,8)	278 (50,7)
	Ujemny	233 (42,1)	216 (39,4)
	Nieznany	62 (11,2)	54 (9,9)



Status PR, n (%)	Dodatni	227 (41,0)	234 (42,7)
	Ujemny	262 (47,3)	248 (45,3)
	Nieznany	65 (11,7)	66 (12,0)
Status HER2/ER/PR ujemny, n (%)		150 (27,1)	134 (24,5)
Główne lokalizacje przerzutów**, n (%)	Kości	299 (54,0)	308 (56,2)
	Płuca	279 (50,4)	280 (51,1)
	Węzły chłonne	268 (48,4)	274 (50,0)
	Wątroba	247 (44,6)	271 (49,5)
Zajęte organy, n (%)	1	113 (20,4)	92 (16,8)
	2	174 (31,4)	177 (32,3)
	3	153 (27,6)	149 (27,2)
	≥ 4	114 (20,6)	129 (23,5)
	b/d	0 (0,0)	1 (0,2)
Lokalizacja choroby***, n (%)	Trzewna	467 (84,3)	483 (88,1)
	Jedynie nietrzewna	81 (14,6)	61 (11,1)
	b/d	6 (1,1)	4 (0,7)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** mesylan eribuliny w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (co odpowiada 1,23 mg/m<sup>2</sup> ERI) dożylnie przez 2-5 minut 1. i 8. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody;

**Interwencja kontrolna:** KAP w dawce 1,25 g/m<sup>2</sup> doustnie, dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 21-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Działania toksyczne stopnia 3 i 4 oraz niektóre stopnia 2 w przypadku KAP opanowano poprzez przerwanie leczenia i/lub zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe;

**Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie czynników wzrostu kolonii komórkowych i erytropoetyny zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej lub miejscową praktyką.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.

\* Oporność na leczenie zdefiniowano jako progresję w ciągu 60 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

\*\* Zgłaszane przez co najmniej 20% całej populacji.

\*\*\* Lokalizację określono na podstawie niezależnej oceny.

### 17.13.3. Badanie Cameron 2008

*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;

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

**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 stosującej monoterapię do 10,4 miesięcy 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 fluorouracylem 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:**

<b>Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie kapecytabiną;</li> <li>kobiety z istniejącą wcześniej chorobą serca lub stanami, które mogą wpływać na wchłanianie leku z przewodu pokarmowego.</li> </ul>					
<b>Geyer 2006</b>					
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)		
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)		

<i>Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]</i>				
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)	
<i>Cameron 2008</i>				
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)	
	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)	

<b>Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]</b>			
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
<b>Cameron 2010</b>			
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)
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 na początku 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)

<i>Cameron 2008/2010 [Geyer 2006, Cameron 2008, Cameron 2010]</i>
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> lapatynib w dawce (1 250 mg dobowo, 1 godz. przed lub po śniadaniu) plus kapecytabina (2 000 mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach w dniu 1. -14 w ramach 21-dniowego cyklu).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> kapecytabina w monoterapii (2 500 mg/m<sup>2</sup> 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 dobowo, chociaż badacze ośrodka mogli zmniejszyć dawkę do 1 000 mg na dobowo 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 dobowo.</p>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.</li> </ul>

\*w przeliczeniu na N ogółem

## 17.13.4. Badanie CEREBEL

<i>CEREBEL [Pivot 2015, suplement CEREBEL, protokół CEREBEL]</i>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b>  <b>W badaniu chore z HER2 dodatnim, przerzutowym rakiem piersi (MBC), bez stwierdzonych przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania, randomizowano do grupy stosującej lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną lub do grupy stosującej trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną;</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chore randomizowano do grup w stosunku 1:1. Zastosowano blokowy schemat randomizacji. Czynniki stratyfikacji były: wcześniejsze leczenie trastuzumabem (tak vs. nie) oraz wcześniejsze leczenie przerzutów (0 vs. ≥1);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b>  W populacji bezpieczeństwa z badania utracono łącznie 363 (67,2%) z 540 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 271<sup>35</sup> chorych z grupy LAP+KAP utracono łącznie 185 (68,3%) chore, w tym: 142 (52,4%) z powodu progresji choroby (w tym zgonu), 28 (10,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (2,6%) z powodu decyzji chorego, 6 (2,2%) z powodu decyzji badacza oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania i utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• spośród 269<sup>36</sup> chorych z grupy TRA+KAP utracono łącznie 178 (66,2%) chore, w tym: 126 (46,8%) z powodu progresji choroby (w tym zgonu), 30 (11,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (4,1%) z powodu decyzji chorego, 6 (2,2%) z powodu decyzji badacza, 4 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,4%) chorą z powodu wcześniejszego zakończenia badania;</li> </ul> <p>Z populacji ITT wykluczono 20 (7,4%) z 271 zrandomizowanych chorych ze względu na podejrzenie występowania bezobjawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w grupie LAP+KAP oraz 19 (7,1%) z 269 chorych</p>

<sup>35</sup> 2 chorych zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa

<sup>36</sup> 2 chorych zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa

w grupie TRA+KAP. Pozostałych chorych włączono do populacji mITT, z której utracono 200 (39,9%) z 501 chorych, w tym:

- spośród 251 chorych z grupy LAP+KAP utracono łącznie 102 (40,6%) chore, w tym: 70 (27,9%) z powodu zgonu, 16 (6,4%) z powodu odstąpienia od badania, 8 (3,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 4 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz decyzji badacza;
- spośród 250 chorych z grupy TRA+KAP utracono łącznie 98 (39,2%) chore, w tym: 58 (23,2%) z powodu zgonu, 20 (8%) z powodu odstąpienia od badania, 9 (3,6%) z powodu wycofania zgody, 6 (2,4%) w związku z decyzją badacza, 4 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,4%) w związku z decyzją sponsora badania;

**Skala Jadad:** 3/5 (badanie otwarte);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, populacja ITT obejmowała wszystkie zrandomizowane chore, niezależnie od tego czy zastosowano leczenie. W populacji ITT oceniano drugorzędowe punkty końcowe, niezwiązane z przerzutami do OUN. Pierwszorzędowe punkty końcowe oraz te, związane z przerzutami do OUN analizowano w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT, ang. *modified intent-to-treat*), obejmującej wszystkie randomizowane chore bez przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania, zgodnie z oceną niezależnej komisji oceniającej. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkie losowo przydzielone chore, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku.

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** GlaxoSmithKline;

**Liczba ośrodków:** b/d (Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajlandia, Wielka Brytania);

**Okres obserwacji:** 14 kwietnia 2009 r. – 11 czerwca 2012 r.;

**Analiza statystyczna:** Łącznie 650 chorych (325 na ramię) było wymaganych do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 80% w celu bezwzględnej oceny zmniejszenia częstości występowania przerzutów do OUN jako miejsca pierwszego nawrotu o 8% (przy założeniu, że częstość występowania takich zmian w grupie LAP+KAP wyniesie 12%, a w grupie TRA+KAP 20%). Zastosowano dwustronny test log-rank na poziomie alfa 0,05. Metody Kaplana-Meiera zostały użyte do oszacowania PFS i OS (przy zastosowaniu testu log-rank oraz tych samych czynników stratyfikacji, które zostały użyte do randomizacji), wraz z estymatorem współczynnika ryzyka (HR) Pike'a. Testy Fishera zostały użyte do określenia różnicy w ORR oraz odpowiedzi korzyści klinicznych w obydwu grupach. Testy Zeleny na jednorodność ilorazów szans we wszystkich warstwach przeprowadzono jako miarę walidacji. Przeprowadzono również analizy *post hoc* podgrup w oparciu o określone czynniki stratyfikacyjne dla PFS i OS. Do oceny niejednorodności efektu leczenia wśród wyjściowych czynników stratyfikacji zastosowano model proporcjonalnego hazardu Cox'a.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- płeć żeńska;
- stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2;
- przewidywana długość życia co najmniej 12-tygodni;
- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie inwazyjny rak piersi IV stopnia;
- potwierdzony HER2 dodatni rak piersi na podstawie wyniku 3+ FISH\* lub wyniku  $>2,2$  wg IHC\*\*, CISH\*\*\*, SISH\*\*\*\*;
- rozpoznana choroba przerzutowa;
- odpowiednia czynność nadrządów;
- wcześniejsze leczenie taksanami lub antracyklinami w ramach terapii (neo)- adjuwantowej lub terapii przerzutów, dozwolona jest również chemioterapia i TRA (wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem muszą być  $\leq 1$ . stopnia);
- frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca  $\geq 50\%$  (określona za pomocą echokardiografii lub bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi (MUGA, ang. *multiple-gated acquisition scan*);
- negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, począwszy od 14 dni przed badaniem, przez cały jego okres, do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku;

##### Kryteria wykluczenia:

- dowody przerzutów do OUN w skanie MRI, wykonanym w ciągu 4 tygodni przed randomizacją w tym: zajęcie opon miękkich, opon mózgowo-rdzeniowych, łagodne lub złośliwe guzy mózgu lub przerzuty do rdzenia kręgowego, określone przez niezależnego recenzenta;
- jednoczesne leczenie lekiem badanym lub udział w innym badaniu klinicznym;
- wcześniejsze leczenie lapatynibem lub inhibitorem HER2 innym niż trastuzumab (w tym między innymi T-DM1 i neratynibem);
- wcześniejsze leczenie kapecytabiną;



- niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej;
- jednoczesna chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, terapia biologiczna (w tym inhibitorami HER1 i/lub HER2) lub terapia hormonalna;
- reakcje alergiczne wywołane przez związki o podobnym składzie chemicznym do LAP (chinazoliny), KAP, fluorouracylu;
- obecność stanów, które mogą wpływać na wchłanianie z przewodu pokarmowego: zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub żołądka;
- nadwrażliwość na środki kontrastowe zawierające gadolin;
- rozrusznik serca, wszczepiony defibrylator serca lub inne znane przeciwwskazania do MRI;
- ostra/aktywna choroba wątroby lub dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowych kamieni żółciowych, przerzutów do wątroby lub stabilnej, przewlekłej choroby wątroby);
- aktywna choroba serca, zdefiniowana jako jedno lub więcej z następujących: niekontrolowana lub objawowa dławica piersiowa; zaburzenia rytmu serca, wymagające leków; zawał mięśnia sercowego <6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; niekontrolowana lub objawowa zastoinowa niewydolność serca; angioplastyka serca lub stentowanie; frakcja wyrzutowa poniżej normy; zastoinowa niewydolność serca; wada zastawkowa serca oraz inne schorzenia serca, które w opinii lekarza prowadzącego wykluczają z udziału w badaniu;
- niekontrolowana infekcja;
- ciąża, laktacja;
- obecność innych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem stanów bezobjawowych przez co najmniej 5 lat.

Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (LAP+KAP)	Grupa kontrolna (TRA+KAP)
Liczba chorych	271	269
Wiek, mediana (zakres) [lata]	53 (27; 83)	56 (31; 79)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0/1	260 (95,9)
	2	9 (3,3)
	Brak danych	2 (0,7)
Rasa biała, n (%)	266 (98,2)	261 (97,0)
Status receptora HER2, n (%)	IHC 3+	235 (86,7)
	FISH+	29 (10,7)
	CISH+	2 (0,7)
	SISH+	2 (0,7)
	Ujemny	3 (1,1)
Status ER, n (%)	Dodatni	133 (49,1)
	Ujemny	135 (49,8)
	Nieznany	3 (1,1)
Status PR, n (%)	Dodatni	98 (36,2)
	Ujemny	158 (58,3)
	Nieznany	15 (5,5)
Trzewne przerzuty, n (%)	173 (63,8)	164 (61,0)
Zajęte organy, n (%)	≥3	77 (28,4)
		78 (29,0)



	<3	194 (71,6)	191 (71,0)
IV stopień choroby we wstępnej diagnozie, n (%)		52 (19,2)	44 (16,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	TRA lub brak	59 (21,8)	58 (21,6)
	TRA lub ≥1	108 (39,9)	101 (37,5)
	Brak	58 (21,4)	63 (23,4)
	≥1 z wyłączeniem TRA	46 (17,0)	47 (17,5)
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)	Ogółem	268 (98,9)	268 (99,6)
	Jako adjuwant	158 (58,3)	173 (64,3)
	Przy przerzutach	128 (47,2)	132 (49,1)
Wcześniejsze leczenie dla MBC, n (%)	0	117 (43,2)	121 (45,0)
	≥1	154 (56,8)	148 (55,0)
Wcześniejsze leczenie TRA, n (%)	Ogółem	167 (61,6)	159 (59,1)
	Jako adjuwant	81 (29,9)	70 (26,0)
	Przy przerzutach	96 (35,4)	93 (34,6)
Czas trwania leczenia TRA, mediana (zakres) [miesiące]		11,9 (1,0; 69,5)	11,8 (0,0; 96,1)
Czas trwania leczenia mTRA <sup>37</sup> , mediana (zakres) [miesiące]		11,8 (1,0; 69,5)	13,4 (0,0; 96,1)
Czas trwania ostatniego leczenia mTRA, mediana (zakres) [miesiące]		10,4 (0,0; 69,5)	10,9 (0,0; 96,1)
Wcześniejsze leczenie antracyklinami, n (%)	ogółem	238 (87,8)	234 (87,0)
	Jako adjuwant	138 (50,9)	144 (53,5)
	Przy przerzutach	56 (20,7)	55 (20,4)
Wcześniejsze leczenie taksanami, n (%)	ogółem	172 (63,5)	180 (66,9)
	Jako adjuwant	47 (17,3)	61 (22,7)
	Przy przerzutach	97 (35,8)	99 (36,8)
Czas od pierwotnej diagnozy, mediana (zakres) [lata]		2,6 (0; 18)	3,0 (0; 25)
<b>INTERWENCJA<sup>38</sup></b>			
<b>Interwencja badana:</b> LAP w dawce 1 250 mg na dobę; KAP w dawce 2 000 mg/m <sup>2</sup> na dobę w dniach od 1-14 każdego 21-dniowego cyklu leczenia;			
<b>Interwencja kontrolna:</b> wlew TRA w dawce 6 mg/kg co 3 tygodnie (z możliwością zastosowania w pierwszym dniu wlewu TRA w dawce nasycającej 8 mg/kg); KAP w dawce 2 500 mg/m <sup>2</sup> na dobę w dniach od 1-14 każdego 21-dniowego cyklu leczenia;			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			

<sup>37</sup> Trastuzumab w leczeniu przerzutów raka piersi.

<sup>38</sup> W przypadku każdego badanego leku dopuszczalne jest opóźnienie podania dawki do 2 tygodni. Zmniejszenie dawki jest dozwolone dla lapatynibu i kapecytabiny, nie jest dozwolone zmniejszenie dawki trastuzumabu.

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.

\*ang. *fluorescence in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

\*\*ang. *immunohistochemistry* – immunohistochemia

\*\*\*ang. *chromogenic in situ hybridization* – chromogenna hybrydyzacja *in situ*

\*\*\*\*ang. *silver in situ hybridization* – wzmocniona jonami srebra hybrydyzacja *in situ*

## 17.13.5. Badanie *ELTOP*

<i>ELTOP [Takano 2018]</i>
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, fazy II</b>  <b>W badaniu chore z HER2 dodatnim, przerzutowym rakiem piersi (MBC), leczone wcześniej trastuzumabem (TRA) i taksanami randomizowano do grupy stosującej lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (LAP+KAP) lub do grupy stosującej trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną (TRA+KAP);</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chore randomizowano do grup w stosunku 1:1. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem obecności przerzutów do mózgu, liczby wcześniejszych schematów chemioterapii, stosowanych w ramach choroby przerzutowej (0/1 vs. 2), statusu receptorów HER2 oraz lokalizacji ośrodka badawczego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 85 (98,8%) z 86 zrandomizowanych chorych w populacji ITT (w tym jednocześnie populacji SAF), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 43 chorych z grupy HX utracono łącznie 42 (97,7%) chore, w tym: 36 (83,7%) z powodu progresji choroby, 5 (11,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (2,3%) w związku z decyzją chorej;</li> <li>• spośród 43 chorych z grupy LX utracono łącznie 43 (100,0%) chore, w tym: 29 (67,4%) z powodu progresji choroby, 12 (27,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 (4,7%) w związku z decyzją chorej;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, populacja ITT obejmowała wszystkie zrandomizowane chore. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która obejmowała wszystkie losowo przydzielone chore, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharmaceutical Japan i GlaxoSmithKline;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 28 (Japonia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> maj 2011 r. – grudzień 2014 r.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> początkowo planowana wielkość próby zakładała, że jest wymaganych 151 przypadków (170 zrandomizowanych chorych) w populacji ITT do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 80% w celu wykrycia HR=0,67 przy jednostronnym teście na poziomie alfa 0,05. Jednak z powodu wolnego tempa rekrutacji, protokół został zmieniony w lutym 2014 r. w celu zmniejszenia wymaganej ilości zdarzeń do 93 (110 zrandomizowanych chorych), w oparciu o jednostronny poziom istotności 0,10 do osiągnięcia mocy na poziomie 70%. Ostatecznie zapisy zostały zakończone wraz z przyjęciem 86 chorych w grudniu 2014 r.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 20 r.ż.;</li> <li>• płeć żeńska;</li> <li>• progresja nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi podczas stosowania schematów leczenia zawierających TRA;</li> <li>• wcześniejsza terapia taksanami;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0-2;</li> <li>• nadekspresja HER2 rozpoznana przy użyciu metody IHC (3+) bądź FISH (2+);</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiednia czynność szpiku kostnego, serca, wątroby i nerek;</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>więcej niż 2 schematy chemioterapii MBC (do badania włączano chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu).</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (LAP+KAP)	Grupa kontrolna (TRA+KAP)
Liczba chorych		43	43
Wiek, mediana (zakres) [lata]		59 (37;78)	57 (34;81)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	31 (72,1)	23 (53,5)
	1	12 (27,9)	18 (41,9)
	2	0 (0,0)	2 (4,7)
Status receptora hormonalnego, n (%)	Dodatni <sup>39</sup>	27 (62,8)	27 (62,8)
	Ujemny	16 (37,2)	16 (37,2)
Stopień zaawansowania, n (%)	Nawrót po pierwotnym zabiegu	22 (51,2)	26 (60,5)
	IV	20 (46,5)	16 (37,2)
	IIIB/IIIC	1 (2,3)	1 (2,3)
Chemioterapia w ramach terapii (neo)-adjuwantowej, n (%)	tak	17 (39,5)	22 (51,2)
	nie	26 (60,5)	21 (48,8)
Trastuzumab w ramach terapii (neo)-adjuwantowej, n (%)	tak	6 (14,0)	14 (32,6)
	nie	37 (86,0)	29 (67,4)
Wcześniejsze schematy chemioterapii dla MBC, n (%)	0	3 (7,0)	2 (4,7)
	1	30 (69,8)	31 (72,1)
	2	10 (23,3)	10 (23,3)
Czas trwania chemioterapii dla MBC, n (%)	<1 roku	13 (30,2)	13 (30,2)
	≥1 roku	30 (69,8)	29 (67,4)
	Nieznany	0 (0,0)	1 (2,3)
Wcześniejsze leczenie pertuzumabem, n (%)	tak	2 (4,7)	2 (4,7)
	nie	41 (95,3)	41 (95,3)
Wcześniejsze leczenie T-DM1, n (%)	tak	1 (2,3)	1 (2,3)
	nie	42 (97,7)	42 (97,7)
	tak	7 (16,3)	6 (14,0)

<sup>39</sup> definiowany jako ekspresja receptora estrogenowego i/lub receptora progesteronowego w ≥1% komórek nowotworowych

Przerzuty do mózgu, n (%)	nie	36 (83,7)	37 (86,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> LAP w dawce 1 250 mg na dobę, KAP w dawce 2 000 mg/m<sup>2</sup> na dobę w dniach od 1-14 każdego 21-dniowego cyklu leczenia do czasu progresji lub wystąpienia toksyczności;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> wlew TRA w dawce nasycającej 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg tygodniowo lub w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie. KAP w dawce 2 500 mg/m<sup>2</sup> na dobę w dniach od 1-14 każdego 21-dniowego cyklu leczenia do czasu progresji lub wystąpienia toksyczności;</p> <p>MRI lub CT mózgu wykonywano na początku i co 6 tygodni u chorych z przerzutami do mózgu oraz co 12 tygodni u chorych bez przerzutów do mózgu.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.</li> </ul>			

### 17.13.6. Badanie *EMILIA*

<b>EMILIA [Verma 2012, suplement EMILIA, protokół EMILIA]</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b>  <b>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;</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> 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. &gt;1) oraz lokalizacji zmian chorobowych (trzewne vs. nietrzewne);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 618 (62,4%) z 991 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• 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;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> 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;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann–La Roche/Genentech;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 213 ośrodków w 26 krajach (Bośnia i Hercegowina, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Chiny (Hong Kong), Indie, Włochy, Korea, Meksyk, Nowa Zelandia, Filipiny, Polska, Portugalia, Rosja, Singapur, Słowenia, Szwecja, Szwajcaria, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 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);</p>

**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 ciąży 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;
- 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, metabolicznego, 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)	358 (72,3)
	Żółta	86 (17,3)	94 (19,0)
	Czarna	21 (4,2)	29 (5,9)
	Inna	10 (2,0)	7 (1,4)
	Nieznana	5 (1,0)	7 (1,4)
Rejon geograficzny, n (%)	Stany Zjednoczone	136 (27,4)	134 (27,1)
	Europa Zachodnia	160 (32,3)	157 (31,7)
	Azja	76 (15,3)	82 (16,6)
	Pozostałe kraje	124 (25,0)	122 (24,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)**	0	312 (62,9)	299 (60,4)
	1	176 (35,5)	194 (39,2)
	Brak danych	8 (1,6)	2 (0,4)
Lokalizacja zmian chorobowych, n (%)	Trzewna	335 (67,5)	334 (67,5)
	Nietrzewna	161 (32,5)	161 (32,5)
Status receptora, n (%)	ER+ i/lub PR+	263 (53,0)	282 (57,0)
	ER- i PR-	224 (45,2)	202 (40,8)
	Nieznany	9 (1,8)	11 (2,2)
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

**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 (stopień 1. lub poziom wyjściowy). Chorzy kontynuowali leczenie w ramach badania do czasu progresji choroby (ocenianej przez badacza) lub wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych.

**Interwencja kontrolna:** lapatynib p.o w dawce dobowej 1250 mg oraz kapecytabina p.o w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> (maksymalna dawka dobowe 2000 mg/ m<sup>2</sup>) 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 dobę<sup>40</sup>.

**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:

- 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;

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:**

- punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.

\* 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

## 17.13.7. Badanie GBG26

### GBG 26 [Minckwitz 2009]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III** W badaniu chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia trastuzumabem, randomizowano do grupy stosującej kontynuację trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną (TRA+KAP) lub grupy stosującej kapecytabinę w monoterapii (KAP);

**Opis metody randomizacji:** chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Zastosowano blokowy schemat randomizacji (wielkość bloku 4) i przeprowadzono ją ze stratyfikacją względem terapii stosowanych przed rozpoczęciem badania (taksany i TRA jako leczenie adjuwantowe vs. taksany i TRA jako leczenie 1. linii w MBC vs. TRA i/lub leki cytotoksyczne inne niż KAP/taksany w 1. linii leczenia) oraz ośrodka badawczego;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie z badania utracono 37<sup>41</sup> (23,7%) z 156 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 78 chorych z grupy TRA+KAP utracono łącznie 16 (20,5%) chorych, w tym: 8 (10,3%) w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 5 (6,4%) z nieznanymi powodów oraz 3 (3,8%) z powodu decyzji chorego;

<sup>40</sup> Chorzy mogli kontynuować przyjmowanie lapatynibu w przypadku odstawienia kapecytabiny i odwrotnie. Jeśli leczenie obydwoma lekami było opóźnione o więcej niż 42 kolejne dni, leki były odstawiane.

<sup>41</sup> W grupie TRA+KAP 1 (1,3%) chore nie rozpoczęła badania z nieznanymi powodów. W grupie KAP 4 (5,1%) chore nie rozpoczęły badania – 3 (3,8%) z powodu wycofania zgody oraz 1 (1,3%) z nieznanymi powodów.

- spośród 78 chorych z grupy KAP utracono łącznie 21 (26,9%) chorych, w tym: 10 (12,8%) w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 6 (7,7%) z powodu decyzji chorego oraz 5 (6,4%) z nieznanych powodów;

**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. Dodatkowo przeprowadzono analizę w populacji zgodnej z protokołem. Wszyscy chorzy, włączeni do analizy ITT zostali również włączeni do analizy bezpieczeństwa;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA;

**Sponsor:** Roche AG, University College London Hospitals/University College London;

**Liczba ośrodków:** 64 ośrodków w 6 krajach (Niemcy, Austria, Holandia, Słowenia, Dania, Wielka Brytania);

**Okres obserwacji:** wrzesień 2003 r. – 1 lipca 2007 r. (okres rekrutacji trwał 24 miesiące, natomiast okres obserwacji 12 miesięcy);

**Analiza statystyczna:** 482 przypadki\* w populacji objętej analizą PFS było wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 80% do wykrycia HR=0,69 dla progresji choroby z jakiegokolwiek przyczyn. Zastosowano dwustronny test log-rank na poziomie alfa 0,05. Do oszacowania parametrów statystycznych dla PFS zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Dla wyników o charakterze binarnym zastosowano test Fish'a. Ze względu na fakt, iż nie przeprowadzono drugiej analizy pośredniej, poziom istotności dla ostatecznej analizy został przyjęty na poziomie alfa 0,0467, co odpowiadało drugiej analizie w dwuetapowej sekwencji O'Briana-Fleminga\*\*;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- płeć żeńska;
- potwierdzony HER2 dodatni zaawansowany lub przerzutowy rak piersi (na podstawie analizy immunohistochemicznej lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (3+ wg IHC));
- czas trwania leczenia TRA  $\geq 12$  tygodni;
- ostatni cykl leczenia TRA zakończony nie później niż 6 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- nie więcej niż 1 chemioterapia w ramach leczenia przerzutów w wywiadzie;
- stan sprawności w skali Karnofsky'ego  $\geq 60\%$ ;
- oczekiwana długość życia  $> 3$  miesięcy;
- odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek oraz serca (potwierdzona sonograficznie, gdzie frakcja wyrzutowa lewej komory  $\geq 50\%$ ;

##### Kryteria wykluczenia:

- b/d.

#### Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (TRA+KAP)	Grupa kontrolna (KAP)
Liczba chorych		78	78
Wiek, mediana (zakres) [lata]		52,5 (28; 78)	59,0 (33; 82)
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego, n (%)	100	34 (43,6)	39 (50,0)
	90-80	41 (52,6)	35 (44,9)
	70-60	2 (2,6)	2 (2,6)
Stan menopauzalny, n (%)	Premenopauzalny	17 (21,8)	12 (15,4)
	Postmenopauzalny	58 (74,4)	64 (82,1)
Stopień zaawansowania miejscowego pierwotnej zmiany (ang. T-stage), n (%)	1	20 (25,6)	30 (38,5)
	2	27 (34,6)	30 (38,5)
	3-4	24 (30,8)	11 (14,1)
Status przerzutów do węzłów chłonnych pierwotnej zmiany (ang. N-stage), n (%)	Ujemny	12 (15,4)	15 (19,2)
	Dodatni	59 (75,6)	58 (74,4)



Status przerzutów odległych pierwotnej zmiany (ang. <i>M-stage</i> ), n (%)	0	58 (74,4)	55 (70,5)
	1	13 (16,7)	17 (21,8)
Klasyfikacja raka w pierwszej diagnozie, n (%)	2	34 (43,6)	31 (39,7)
	3-4	44 (56,4)	47 (60,3)
Status receptora, n (%)	ER- i PR-	32 (41,0)	28 (35,9)
	ER+ i/lub PR+	41 (52,6)	43 (55,1)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Lokalne	14 (17,9)	7 (9,0)
	Wątroba	40 (51,3)	39 (50,0)
	Płuca	27 (34,6)	30 (38,5)
	Kości	14 (17,9)	17 (21,8)
	OUN	1 (1,3)	2 (2,6)
	Inne	29 (37,2)	18 (23,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie adjuwantowe TRA+taksan	3 (3,8)	0 (0,0)
	TRA+taksan w mBC	55 (70,5)	56 (71,8)
	TRA w monoterapii/skojarzeniu z chemioterapią w mBC	20 (25,6)	22 (28,2)
	Antracykliny	55 (70,5)	53 (67,9)
	Taksany	68 (87,2)	64 (82,1)
Czas trwania wcześniejszego leczenia TRA, n (%) [tygodnie]	<12	1 (1,3)	5 (6,4)
	12-24	12 (15,4)	11 (14,1)
	>24	57 (73,1)	61 (78,2)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** KAP w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie, w dniach od 1. do 14., a następnie tygodniowa przerwa. Dawka KAP była zaokrąglana, gdyż podawano ją w postaci tabletek 150 mg i 500 mg. Leczenie, w przypadku toksyczności, można było opóźnić o 2 tygodnie; TRA, w dawce 6 mg/kg, w 30-minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby. Decyzją badacza było kontynuowanie bądź zaprzestanie stosowania TRA w przypadku wstrzymania KAP, ze względu na toksyczność;

**Interwencja kontrolna:** KAP w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie, w dniach od 1. do 14., a następnie tygodniowa przerwa. Dawka KAP była zaokrąglana, gdyż podawano ją w postaci tabletek 150 mg i 500 mg. Leczenie, w przypadku toksyczności, można było opóźnić o 2 tygodnie.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.

\*wielkość próby obliczono przy założeniu, że czas do progresji w populacji docelowej wynosił 4 miesiące dla KAP w monoterapii i że kontynuacja TRA spowodowała poprawę o 27,5% do 5,1 miesiąca

\*\*zalecenia niezależnego komitetu monitorującego dane (IDMC, ang. *independent data monitoring committee*) sugerowały kontynuowanie przyjmowania chorych do czasu, gdy lapatynib stanie się dostępny w Europie. Ponieważ nabór do badania był coraz wolniejszy, zamknięto badanie w porozumieniu z IDMC 1 lipca 2007 r.

## 17.13.8. Badanie Yuan 2019

[Yuan 2019, suplement Yuan]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, z aktywnym komparatorem, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi</b>  <b>W badaniu chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi, u których zastosowano wcześniej od 2 do 5 schematów chemioterapii, w tym antracykliny i taksany randomizowano do grupy stosującej eribulinę (ERI) lub grupy stosującej winorelbinę (WIN);</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chore randomizowano do grup w stosunku 1:1. Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem statusu receptora hormonalnego i HER2 (HER2+ vs. HER2- i HR+ vs. HER2/HR- vs. status nieznanymi) oraz liczby wcześniejszych chemioterapii (2-3 vs. 4-5);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie z badania utracono 161 (30,4%) z 530 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród 264 chorych z grupy ERI utracono łącznie 63 (23,9%) chore, w tym: 27 (10,2%) z innych powodów, 18 (6,8%) z powodu wycofania zgody, 16 (6,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• spośród 266 chorych z grupy WIN utracono łącznie 98 (36,8%) chorych, w tym: 47 (17,7%) z innych powodów, 29 (10,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 22 (8,3%) z powodu wycofania zgody;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, populacja ITT obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. W populacji ITT oceniano następujące punkty końcowe: OS i PFS. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa od momentu jego rozpoczęcia. Analizę w populacji zgodnej z protokołem przeprowadzono u tych chorych, które otrzymały co najmniej 1 dawkę leczenia i nie wystąpiły w ich przypadku poważne naruszenia protokołu;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Eisai Co., Eisai Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 35 ośrodków (Chiny);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 26 września 2013 r. – 19 maja 2015 r.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> 380 przypadków w populacji objętej analizą PFS było wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 80% do wykrycia HR=0,75 dla progresji lub zgonu przed progresją choroby w grupach ERI i WIN. Zastosowano dwustronny test log-rank na poziomie alfa 0,05. Do oszacowania mediany dla PFS i OS zastosowano metodę Kaplana-Meiera, a do odpowiadających im 95% przedziałów ufności wzoru Greenwooda. Modele proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją (z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zostały użyte do randomizacji) zastosowano do oszacowania HR i 95% przedziałów ufności dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla PFS, stosując rozkład Weibulla, z uwzględnieniem leczenia jako zmiennej. Ograniczony średni PFS został oszacowany na podstawie krzywej Kaplana-Meiera;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-70 r.ż.;</li> <li>• potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi, miejscowymi nawrotami lub przerzutami;</li> <li>• odbyte 2 do 5 schematów chemioterapii, z których co najmniej 2 były przeznaczone do leczenia zmian miejscowo nawrotowych lub przerzutowych (w tym antracykliny i taksany);</li> <li>• mierzalna choroba nowotworowa zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1), z udokumentowaną progresją choroby w ciągu 6 miesięcy od ostatniej chemioterapii;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG (<i>ang. Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0-2;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• odpowiednia czynność nerek, szpiku kostnego oraz wątroby;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie WIN jako terapię adiuwantową lub neoadiuwantową w ciągu roku przed rozpoczęciem badania lub jeśli progresja choroby wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od ostatniego leczenia WIN;</li> </ul>

- odbyta chemioterapia lub napromienianie w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- przyjęcie badanych leków w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- transfuzje krwi, preparaty krwiopochodne lub preparaty czynników krwiotwórczych w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia badania;
- zapalenie naczyń chłonnych związane ze znacznymi zaburzeniami czynności płuc w wywiadzie;
- przerzuty do mózgu/przestrzeni podtwardówkowej, nowotworowe zapalenie opon mózgowych, nowotwory złośliwe inne niż rak piersi, rak szyjki macicy *in situ* lub rak skóry niebędący czerniakiem (chyba że został on ostatecznie wyleczony co najmniej 5 lat przed rozpoczęciem badania i nie ma dowodów na jego nawrót), istniejąca wcześniej neuropatia stopnia  $\geq 3$ , znaczące zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego lub inne ciężkie i niekontrolowane stany w wywiadzie.

Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (ERI)	Grupa kontrolna (WIN)
Liczba chorych		264	266
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,3 (9,8)	49,2 (9,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	57 (21,6)	52 (19,5)
	1	196 (74,2)	205 (77,1)
	2	11 (4,2)	9 (3,4)
Lata od rozpoznania, n (%)	<2	43 (16,3)	43 (16,2)
	2 do <10	194 (73,5)	187 (70,3)
	$\geq 10$	27 (10,2)	36 (13,5)
Typ histologiczny, n (%)	DCIS*	2 (0,8)	3 (1,1)
	IDS**	230 (87,1)	227 (85,3)
	Inne raki inwazyjne <sup>42</sup>	28 (10,6)	31 (11,7)
	b/d	4 (1,5)	5 (1,9)
Przerzuty, n (%)	Tak	251 (95,1)	249 (93,6)
	Nie	13 (4,9)	17 (6,4)
Status HER2 <sup>43</sup> , n (%)	Dodatni	52 (19,7)	52 (19,5)
	Ujemny	200 (75,8)	199 (74,8)
	Nieznany	12 (4,5)	15 (5,6)
Status ER, n (%)	Dodatni	148 (56,1)	151 (56,8)
	Ujemny	109 (41,3)	111 (41,7)
	Nieznany	7 (2,7)	4 (1,5)
Status PR, n (%)	Dodatni	117 (44,3)	135 (50,8)
	Ujemny	140 (53,0)	127 (47,7)
	Nieznany	7 (2,7)	4 (1,5)
Status HR, n (%)	Dodatni	160 (60,6)	165 (62,0)
	Ujemny	97 (36,7)	97 (36,5)
	Nieznany	7 (2,7)	4 (1,5)
Status HER2/ER/PR ujemny, n (%)		64 (24,2)	68 (25,6)
	2	25 (9,5)	13 (4,9)
	3	109 (41,3)	121 (45,5)

<sup>42</sup> Obejmuje sześć brakujących raków w grupie eribuliny i dziewięć brakujących w grupie winorelbiny

<sup>43</sup> Status HER2 zostało oceniony na podstawie wyników FISH oraz IHC, w przypadku braku badania status był określany jako „nieznany”

Wcześniejsze chemioterapie, n (%)	4	73 (27,7)	81 (30,5)
	5	49 (18,6)	50 (18,8)
	≥6	8 (3,0)	1 (0,4)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Oporne na teksany	119 (45,1)	146 (54,9)
	Oporne na antracykliny	46 (17,4)	44 (16,5)
	WIN	43 (16,3)	41 (15,4)
	HER2 celowane	14 (5,3)	21 (7,9)
	Hormonalne	153 (58,0)	155 (58,3)
	Operacje	244 (92,4)	249 (93,6)
	Radioterapie	179 (67,8)	168 (63,2)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> mesylan eribuliny w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> dożylnie przez 2-5 minut 1. i 8. dnia każdego 21-dniowego cyklu (co odpowiada 1,23 mg/m<sup>2</sup> ERI). Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> WIN w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.</p> <p>W momencie odcięcia danych (29 stycznia 2016 r.) 7 chorych (2,6%) w grupie ERI i 2 chore (0,7%) w grupie WIN pozostawały na leczeniu w badaniu.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe uwzględnione w NMA Wnioskodawcy (PFS, OS, ORR);</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe nieuwzględnione w NMA Wnioskodawcy.</li> </ul>			

\*nieinwazyjny rak przewodowy (ang. *Ductal carcinoma in situ*)

\*\*inwazyjny rak przewodowy (ang. *Invasive ductal carcinoma*)

## 17.14. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Tabela 65.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Anders 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Anders C., Murthy R., Hamilton E. i in. <i>A randomized, double-blinded, controlled study of Tucatinib (ONT-380) vs. placebo in combination with capecitabine (C) and trastuzumab (Tz) in patients with pretreated HER2+ unresectable locally advanced or metastatic breast carcinoma (MBC) (HER2CLIMB)</i> . Cancer Research 2017, 77 (13_Supplement): CT055
ab. konf. Bachelot 2020	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania <i>HER2CLIMB</i> , wyniki w publikacji pełnotekstowej Lin 2020.	Bachelot T., Lin N.U., Murthy R.K. i in. <i>Impact of Tucatinib on progression free survival in patients with HER2+ metastatic breast cancer and stable or active brain metastases</i> , Annals of Oncology, 2020, 1 (suppl_4): S348-S395.
Bartsch 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne, publikacja pogładowa.	Bartsch R. <i>SABCS 2020: update on triple-negative and metastatic HER2-positive breast cancer</i> . Memo. 2021;14(3):247-251
ab. konf. Curigliano 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Curigliano G., Mueller V., Borges V.F. i in. <i>Updated results of Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB)</i> . Journal of Clinical Oncology, 2021, 39:15_suppl, 1043-1043
ab. konf. Curigliano 2021b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Curigliano G., Mueller V., Borges V.F. i in. <i>Tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine in previously treated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB)</i> , Annals of oncology, 2022, 33(3):321-329

ab. konf. Hamilton 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Hamilton E., Borges V., Murthy R. i in. <i>A phase 2 randomized, double-blinded, controlled study of ONT-380 vs. Placebo in combination with capecitabine (C) and trastuzumab (T) in patients with pretreated HER2+ unresectable locally advanced or metastatic breast carcinoma (MBC) (HER2CLIMB)</i> . Cancer Research, 2017, 27(suppl_6)
ab. konf. Hamilton 2017a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Hamilton E., Borges V., Conlin A. i in. <i>Efficacy results of a phase 1b study of ONT-380, an oral HER2-specific inhibitor, in combination with capecitabine (C) and trastuzumab (T) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC), including patients (pts) with brain metastases (mets)</i> , Cancer Research, 2017, 77 (4_Supplement): P4-21-01
ab. konf. Klempner 2021	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono wyników badania a przedstawiono jedynie protokół badania	Klempner S., Strickler J., Gourley L. i in. <i>A phase 1/2 study of SBT6050 combined with trastuzumab deruxtecan (T-DXd) or trastuzumab and tucatinib with or without capecitabine in patients with HER2-expressing or HER2-amplified cancers</i> . Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2021, 9
ab. konf. Lin 2020a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Lin N.U., Murthy R.K., Anders C.K. i in. <i>Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB)</i> . Journal of Clinical Oncology, 2020, 38:15_suppl, 1005-1005
ab. konf. Masuda 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Masuda N., Hurvitz S., Vahdat L. i in. <i>HER2CLIMB-02: a randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo with T-DM1 for unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer</i> . European Society for Medical Oncology, 2020, 31 (suppl_6): S1257-S1269
ab. konf. Müller 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Müller V., Park-Simon T.W., Huober J. i in. <i>A randomized study of Tucatinib (ONT-380) vs. placebo in combination with capecitabine and trastuzumab in patients with pretreated HER2-pos. Metastatic breast cancer: HER2CLIMB</i> . Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2018, 78(10)
ab. konf. Mueller 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Mueller V., Paplomata E., Hamilton E.P. i in. <i>Impact of Tucatinib on health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) with and without brain metastases (BM)</i> . Annals of Oncology, 2020, 81 (4_Supplement): PD13-04



ab. konf. Mueller 2021a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Müller V., Curigliano G., Borges V. i in. Updated results of Tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases ( <i>HER2CLIMB</i> ). <i>Oncology Research and Treatment</i> , 2021;44(suppl 2):1-335
Murthy 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy 1b, nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań - brak komparatora.	Murthy R., Borges VF., Conlin A. i in. <i>Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study</i> . <i>Lancet Oncology</i> , 2018, 19(7):880-888
ab. konf. Murthy 2020	Niewłaściwa metodyka	W ramach abstraktu nie przedstawiono pełnych wyników badania <i>HER2CLIMB</i> , wyniki w publikacji pełnotekstowej Murthy 2020	Murthy R., Loi S., Okines A. i in. <i>Tucatinib vs placebo, both combined with capecitabine and trastuzumab, for patients with pretreated HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB)</i> . <i>Cancer Research</i> , 2020, 80 (4_Supplement): GS1-01
ab. konf. Okines 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Okines A., Paplomata E., Wahl T. i in. <i>Management of adverse events in patients with HER2+ metastatic breast cancer treated with tucatinib, trastuzumab, and capecitabine (HER2CLIMB)</i> . <i>Journal of clinical oncology</i> , 38:15_suppl, 1043-1043
ab. konf. Paplomata 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Paplomata E., Bachelot T., Mueller V. i in. <i>A randomized, double-blinded, controlled study of Tucatinib (ONT- 380) vs placebo in combination with capecitabine (C) and trastuzumab (T) in patients with pretreated HER2+ unresectable locally advanced or metastatic breast carcinoma (mBC) (HER2CLIMB)</i> . <i>Annals of Oncology</i> , 2019, 30(Supplement_3):63-4
ab. konf. Simon-Park	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Park-Simon T.-W., Okines A., Paplomata E., <i>Management of adverse events in patients with HER2+ metastatic breast cancer treated with Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine (HER2CLIMB)</i> , <i>Oncology Research and Treatment</i> 2021
ab. konf. Wardley 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt badania <i>HER2CLIMB</i> , którego wyniki zostały już uwzględnione.	Wardley R., Mueller V., Paplomata E. i in. <i>Impact of Tucatinib on health-related quality of life in patients with HER2+ metastatic breast cancer with stable and active brain metastases</i> . <i>Cancer Research</i> , 2021, 81 (4_Supplement): PD13-04

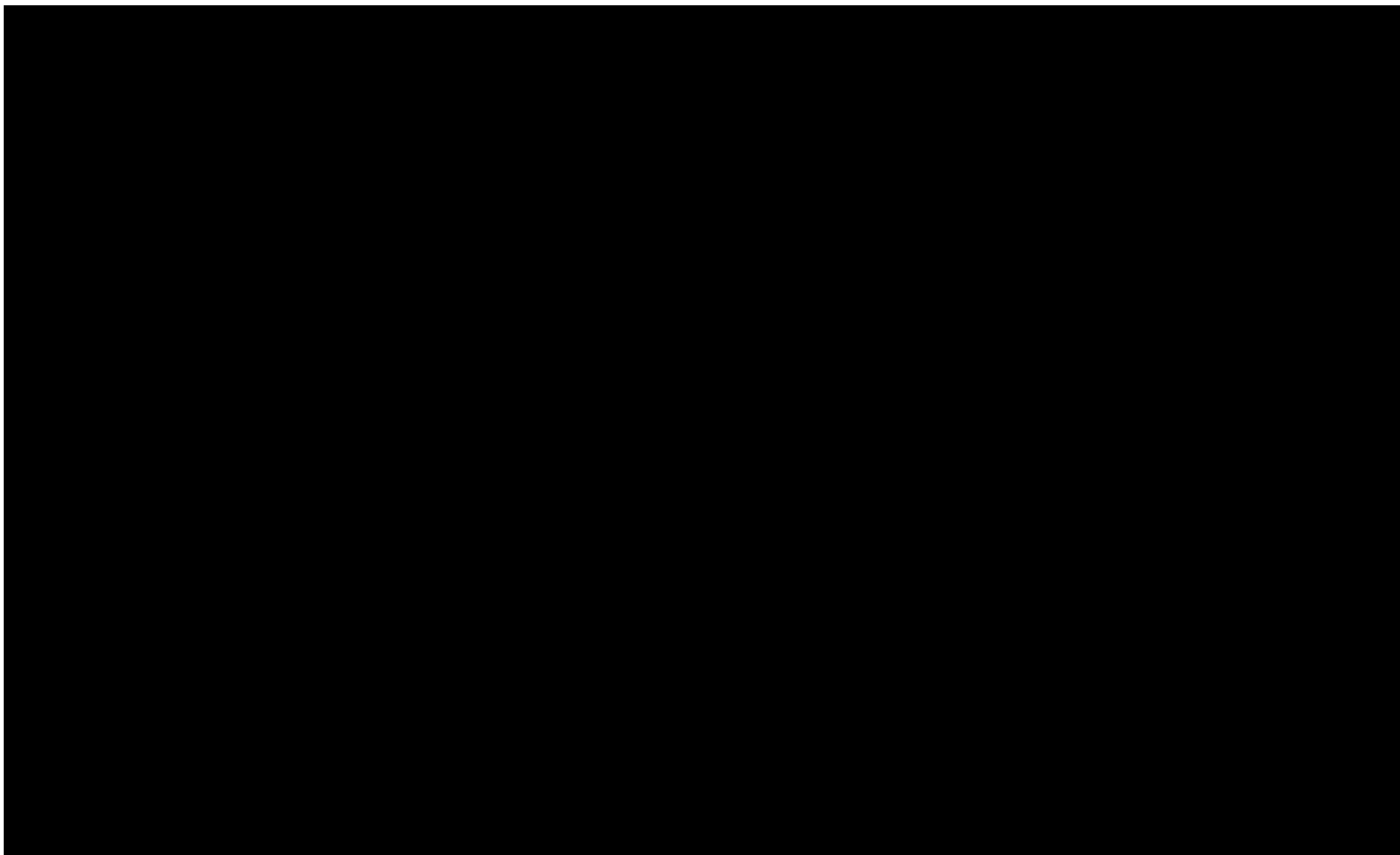
[Redacted text block]

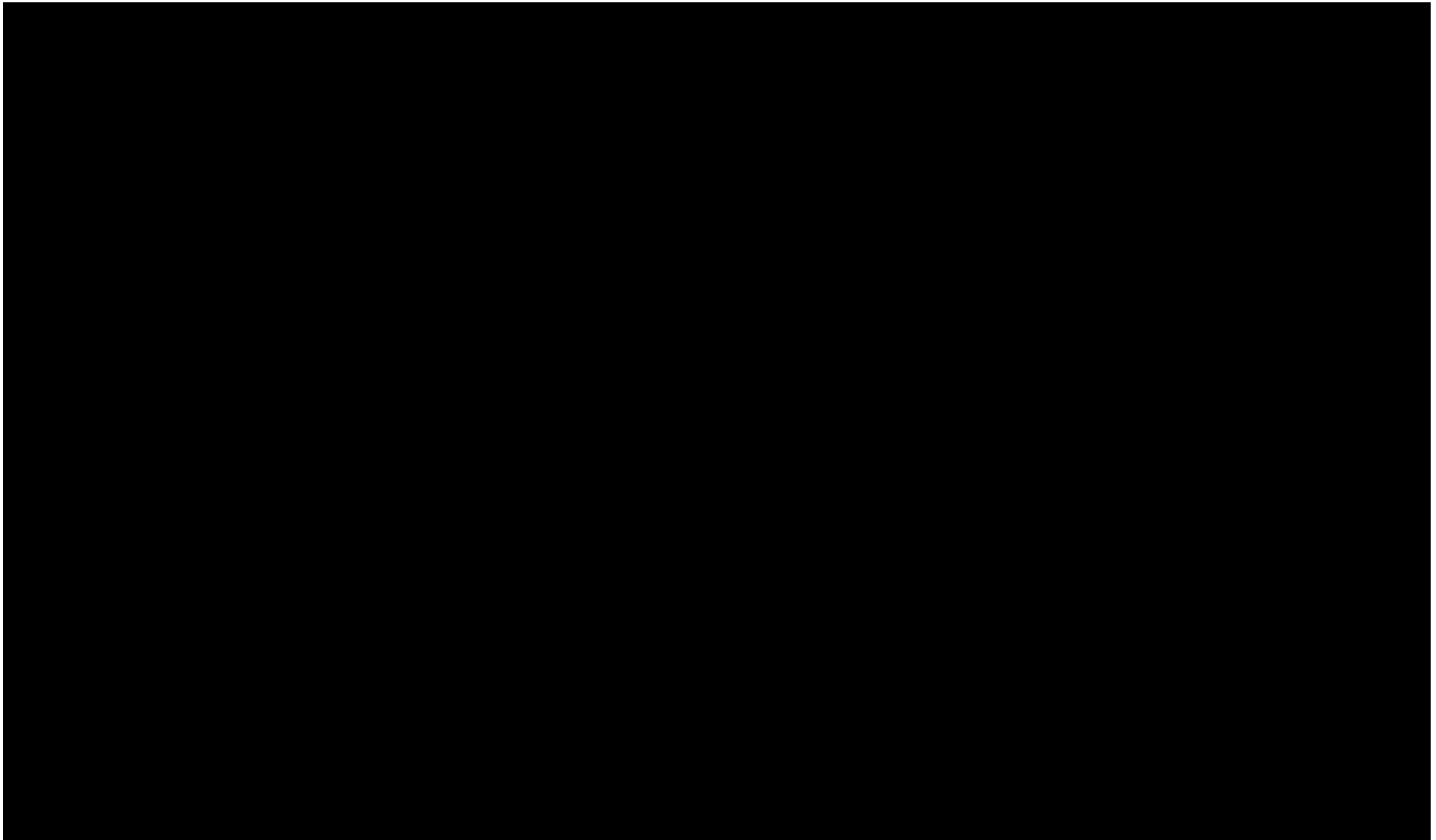
[Redacted text block]

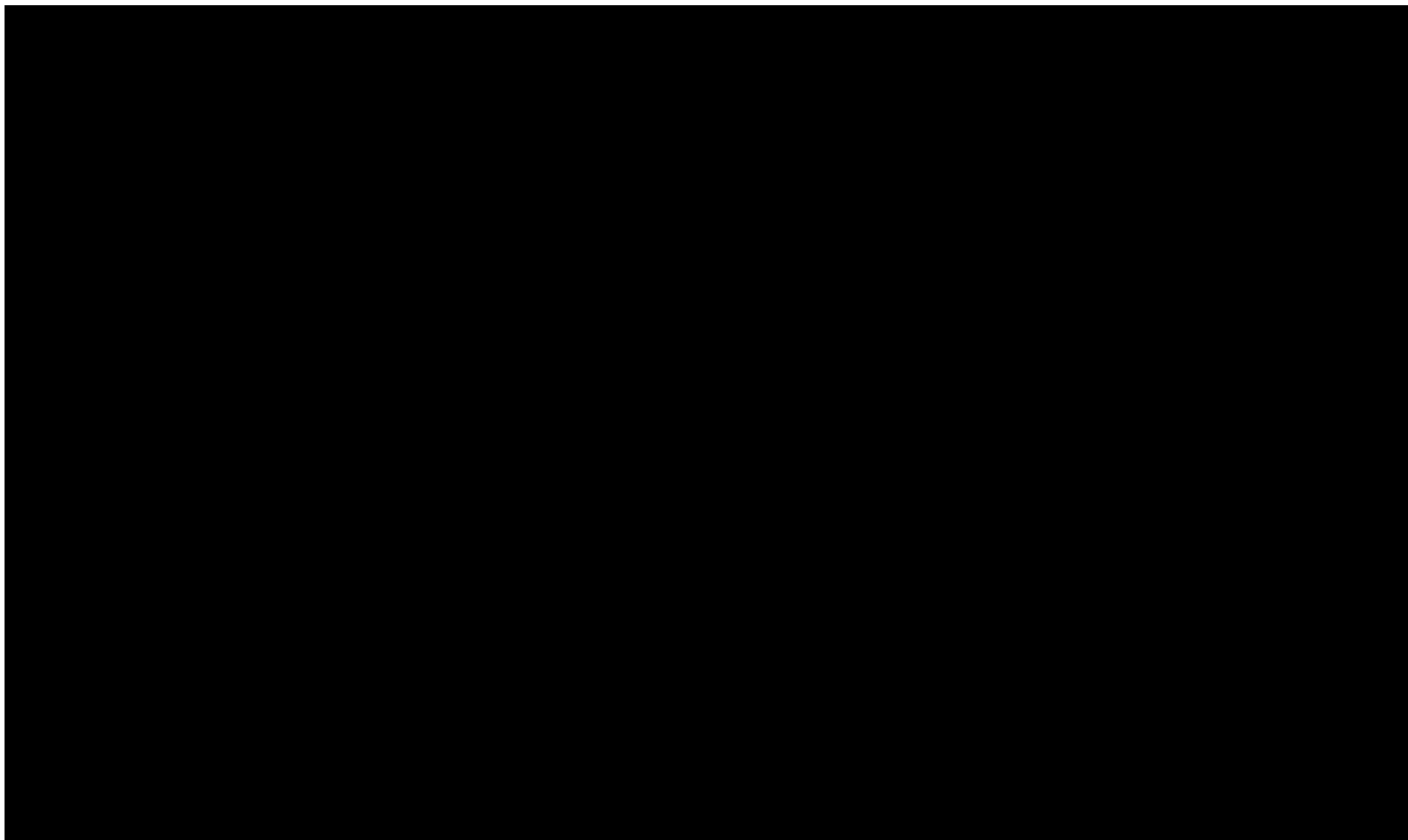
[Redacted text block]

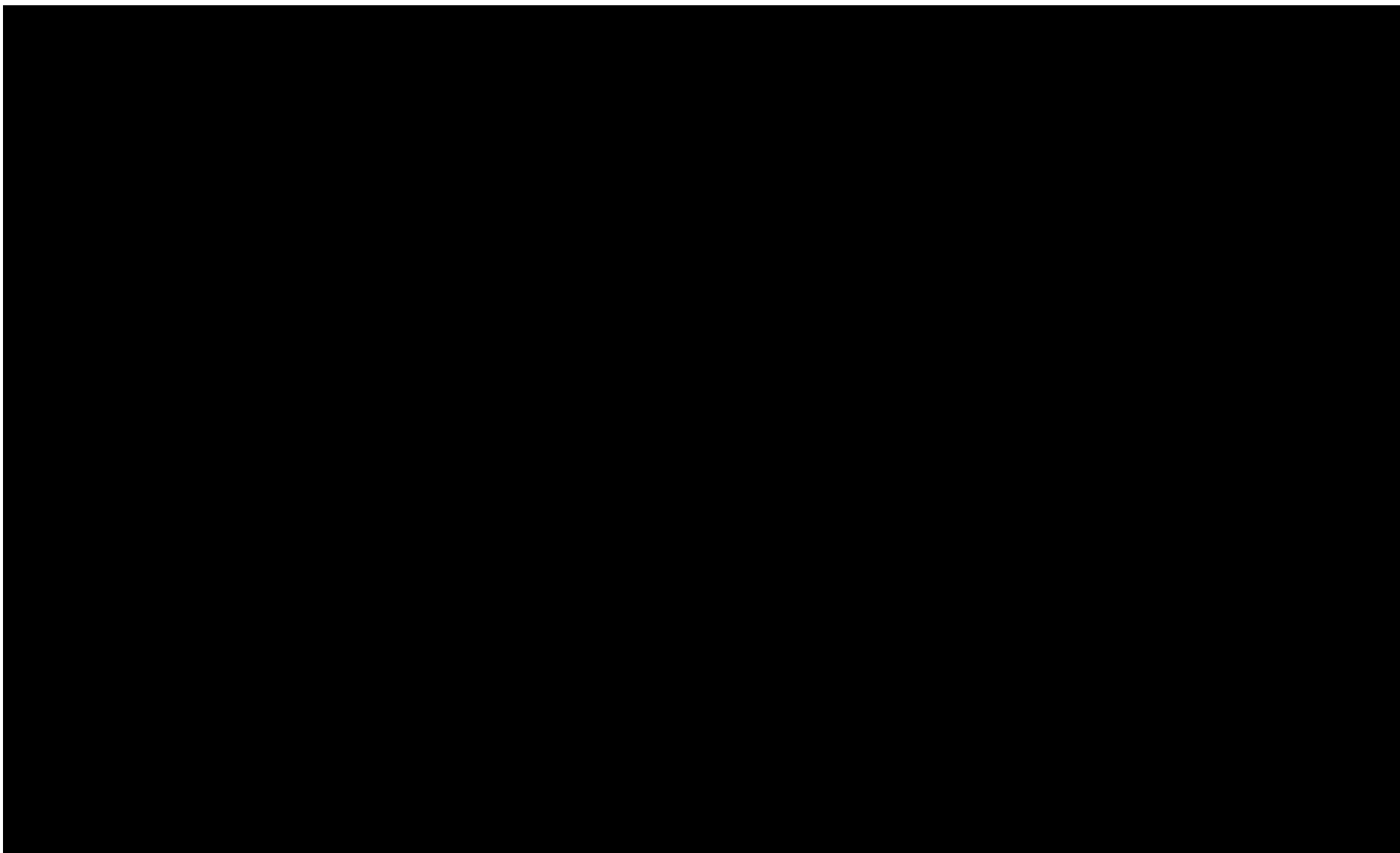
[Large redacted text block]

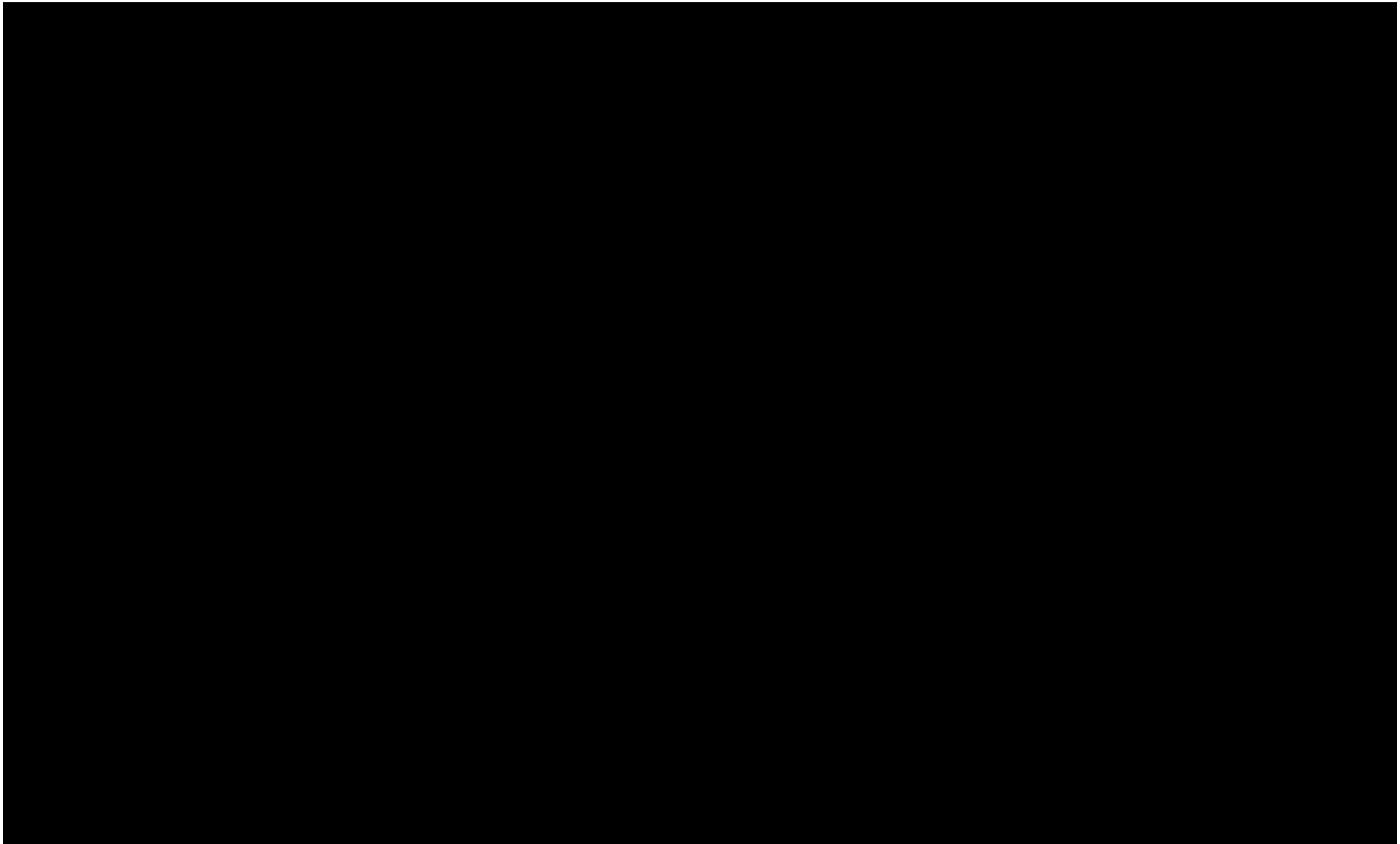


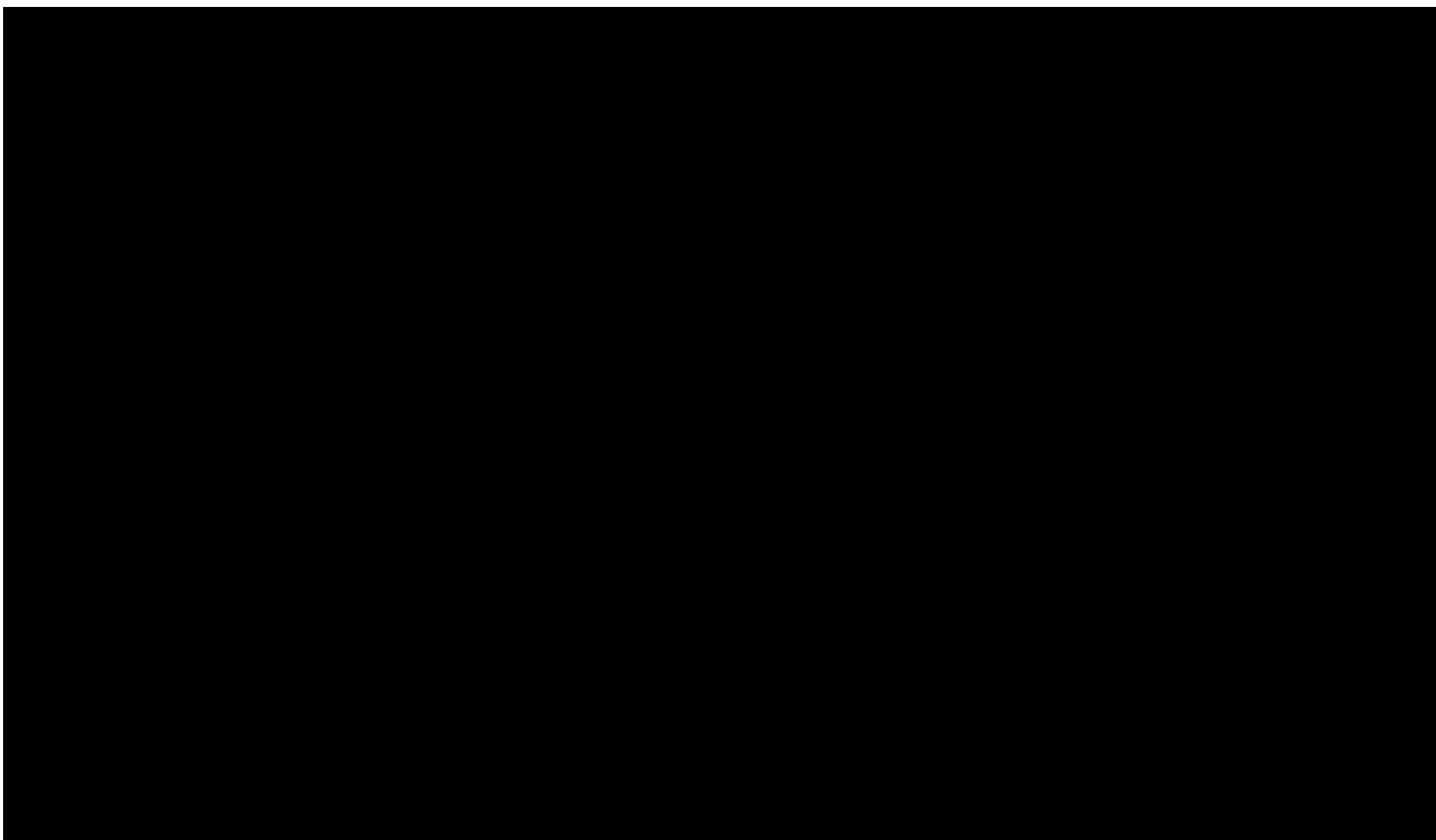


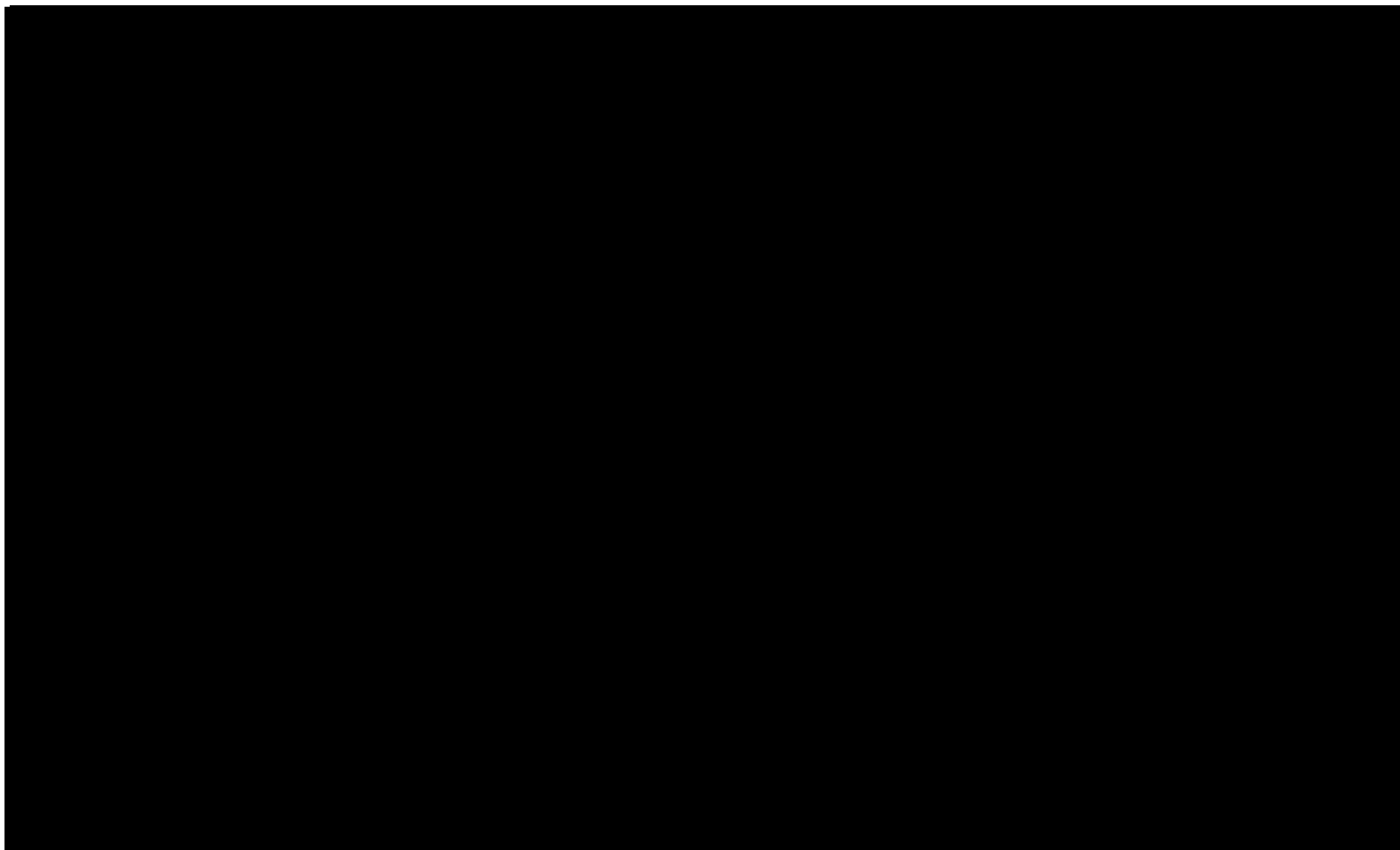


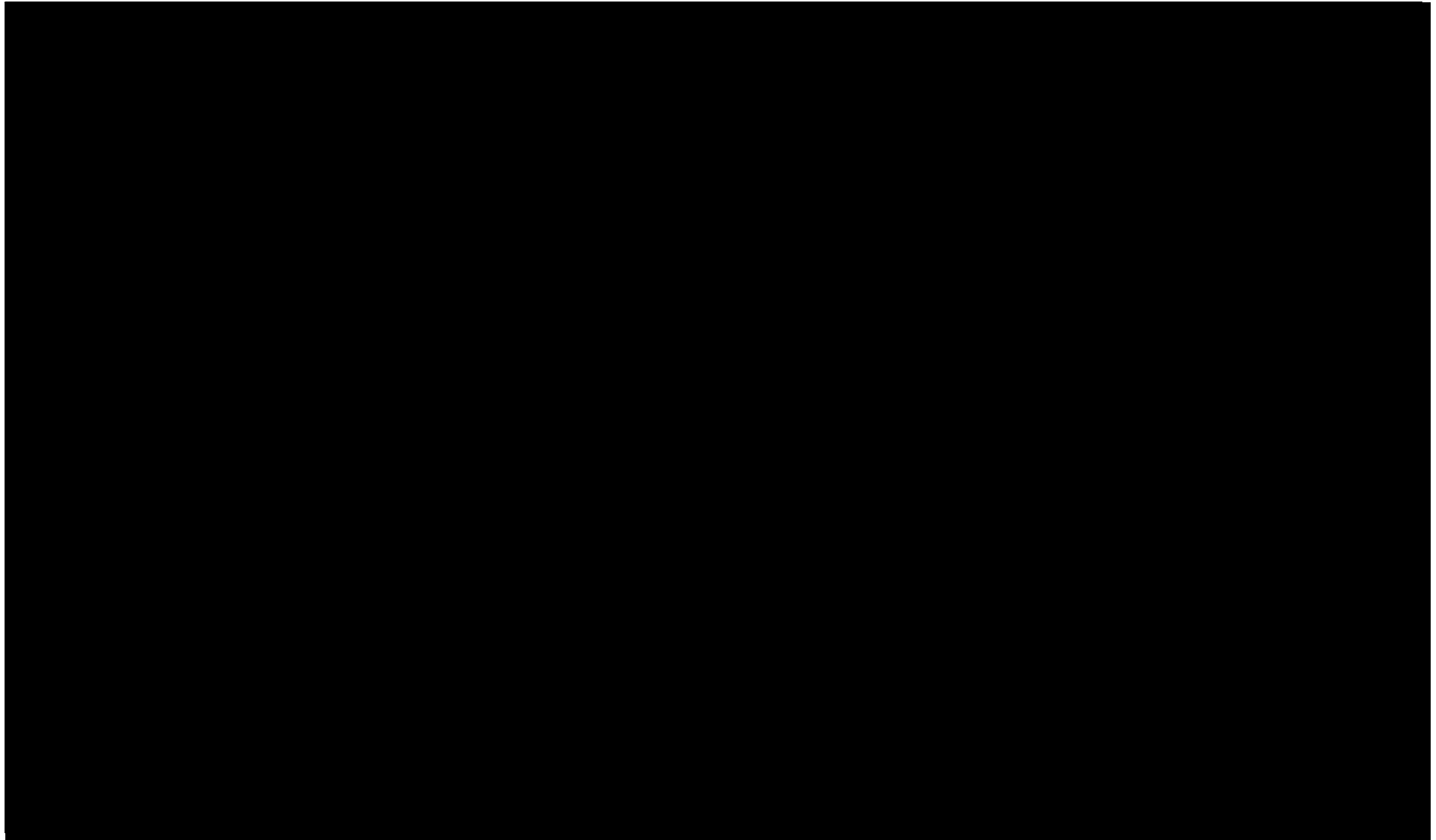




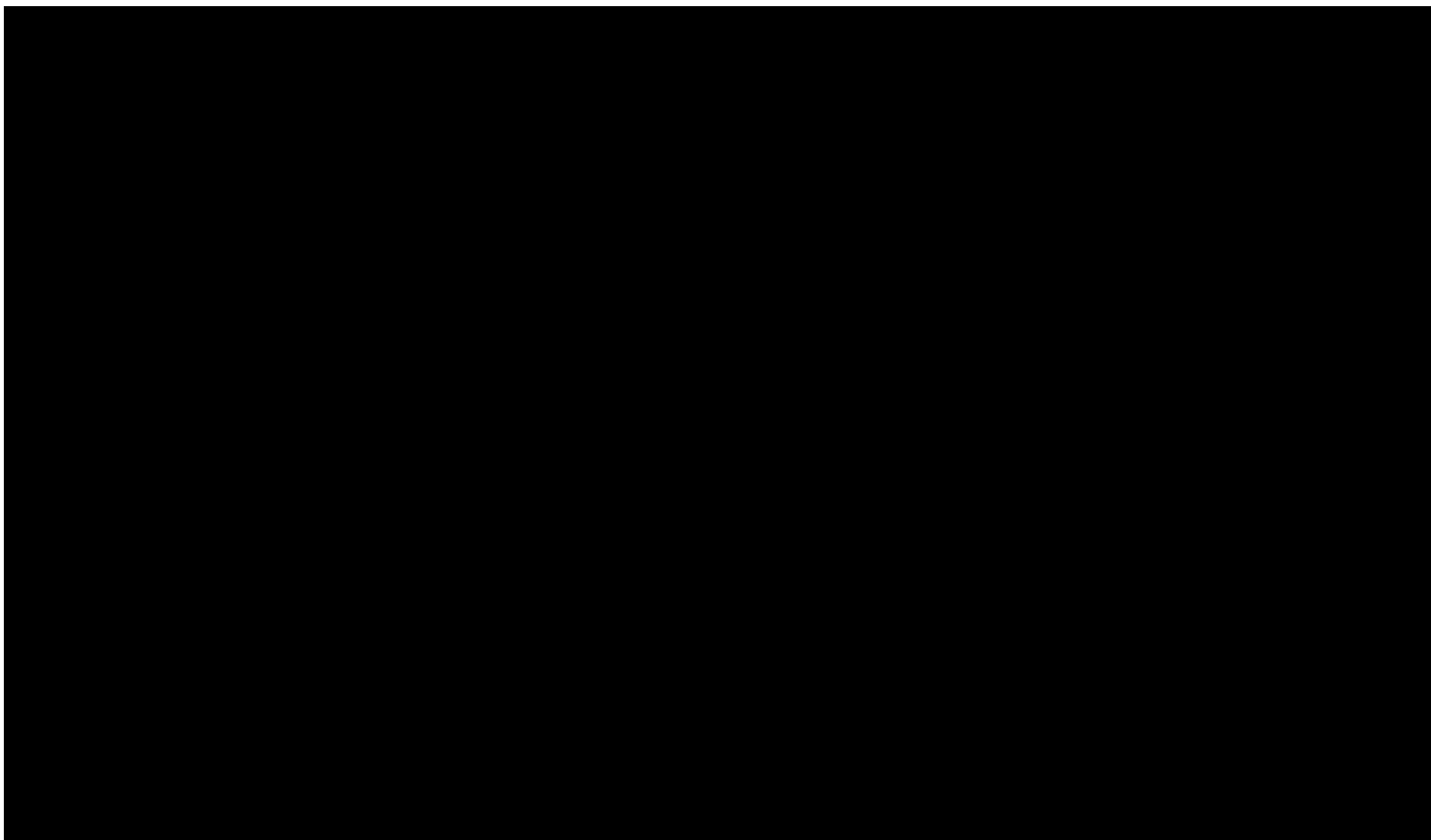


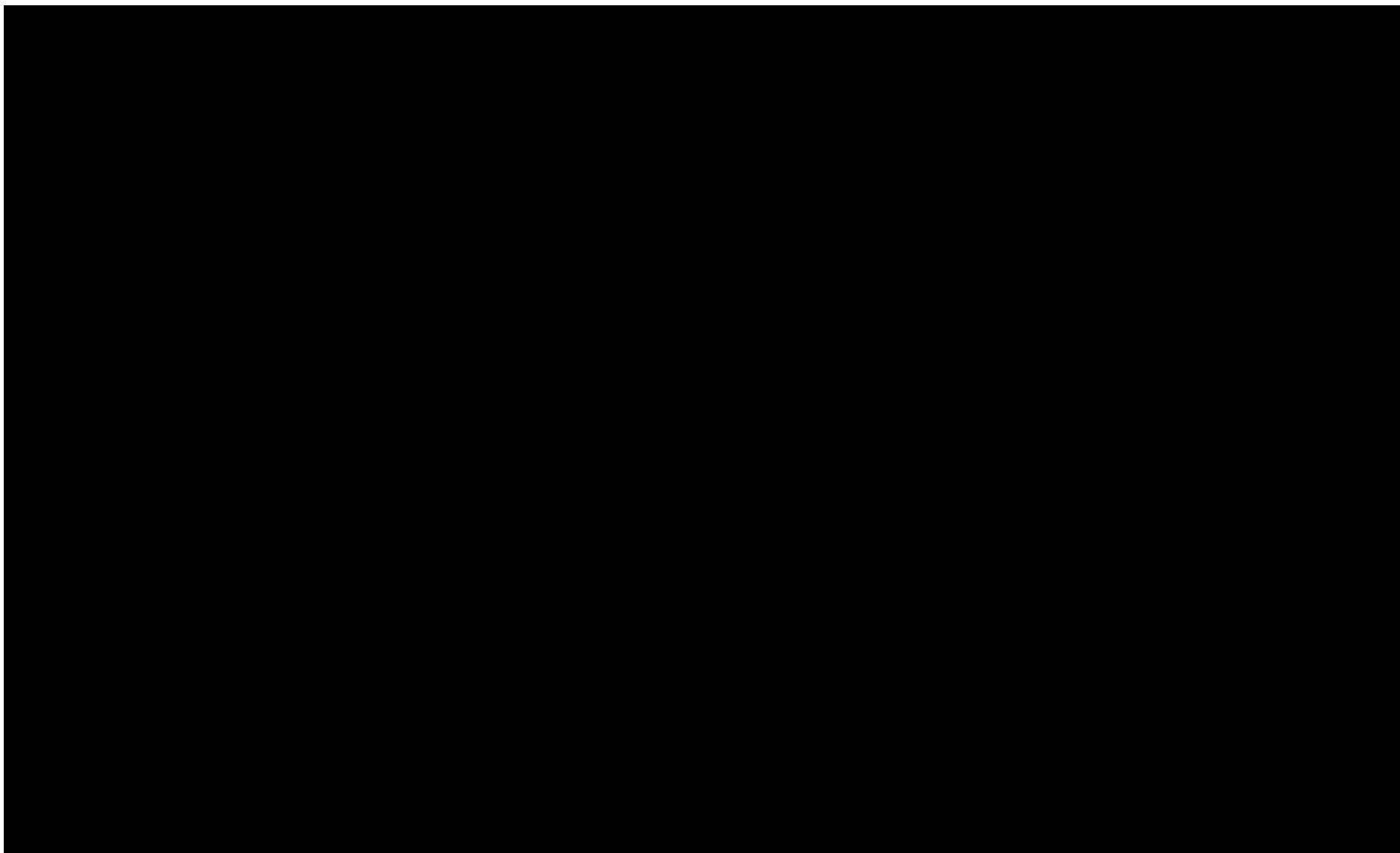


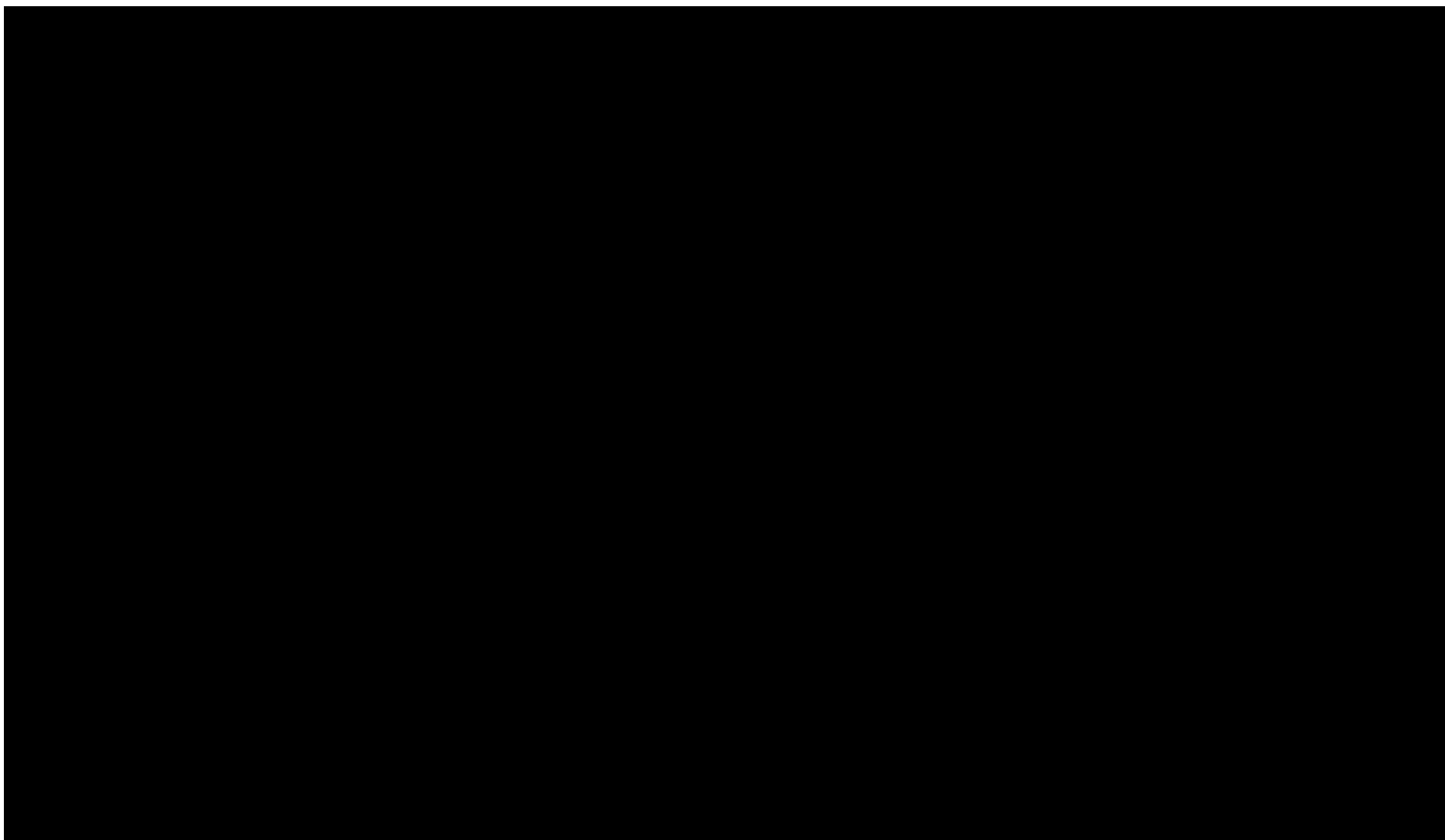


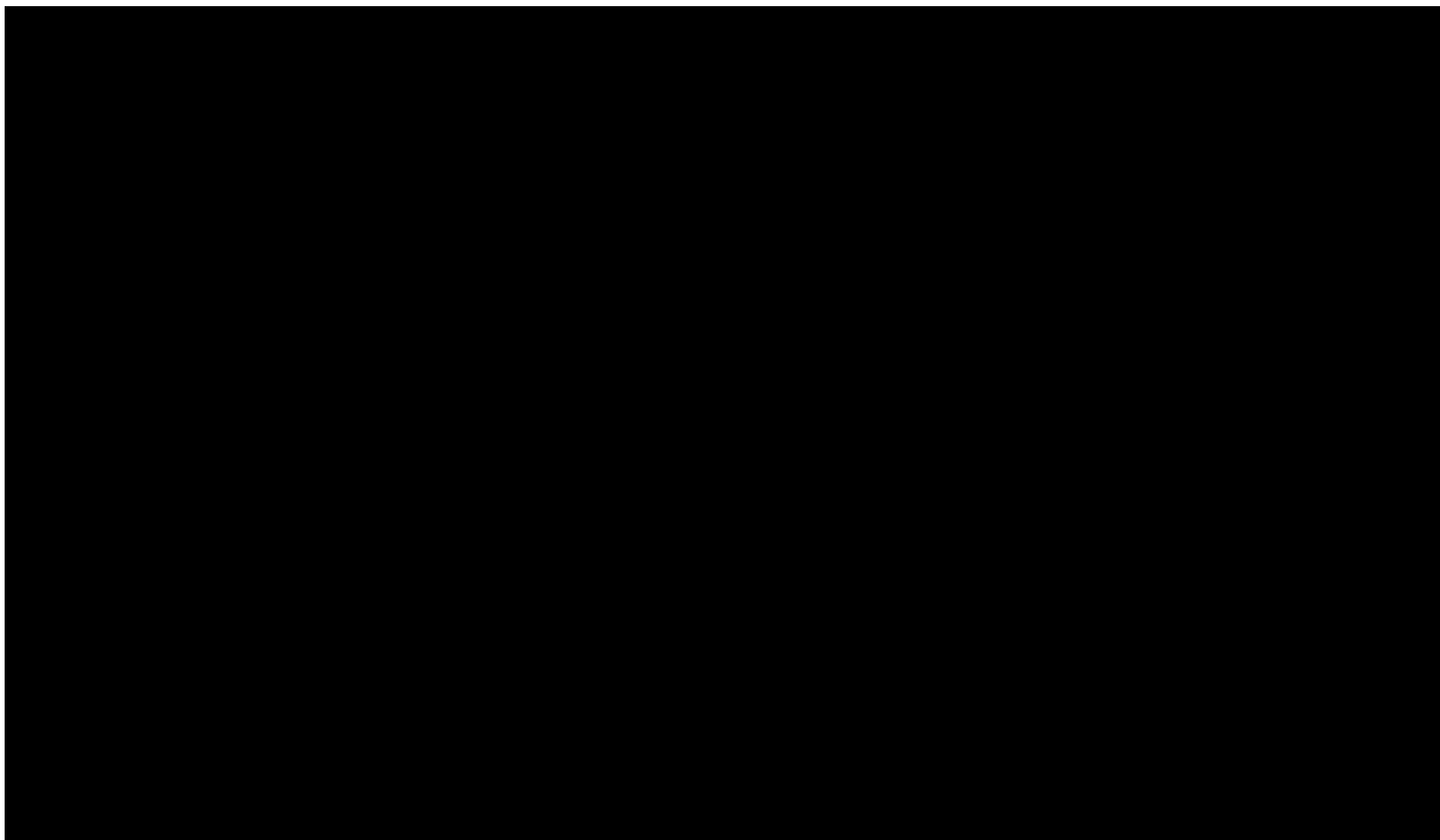


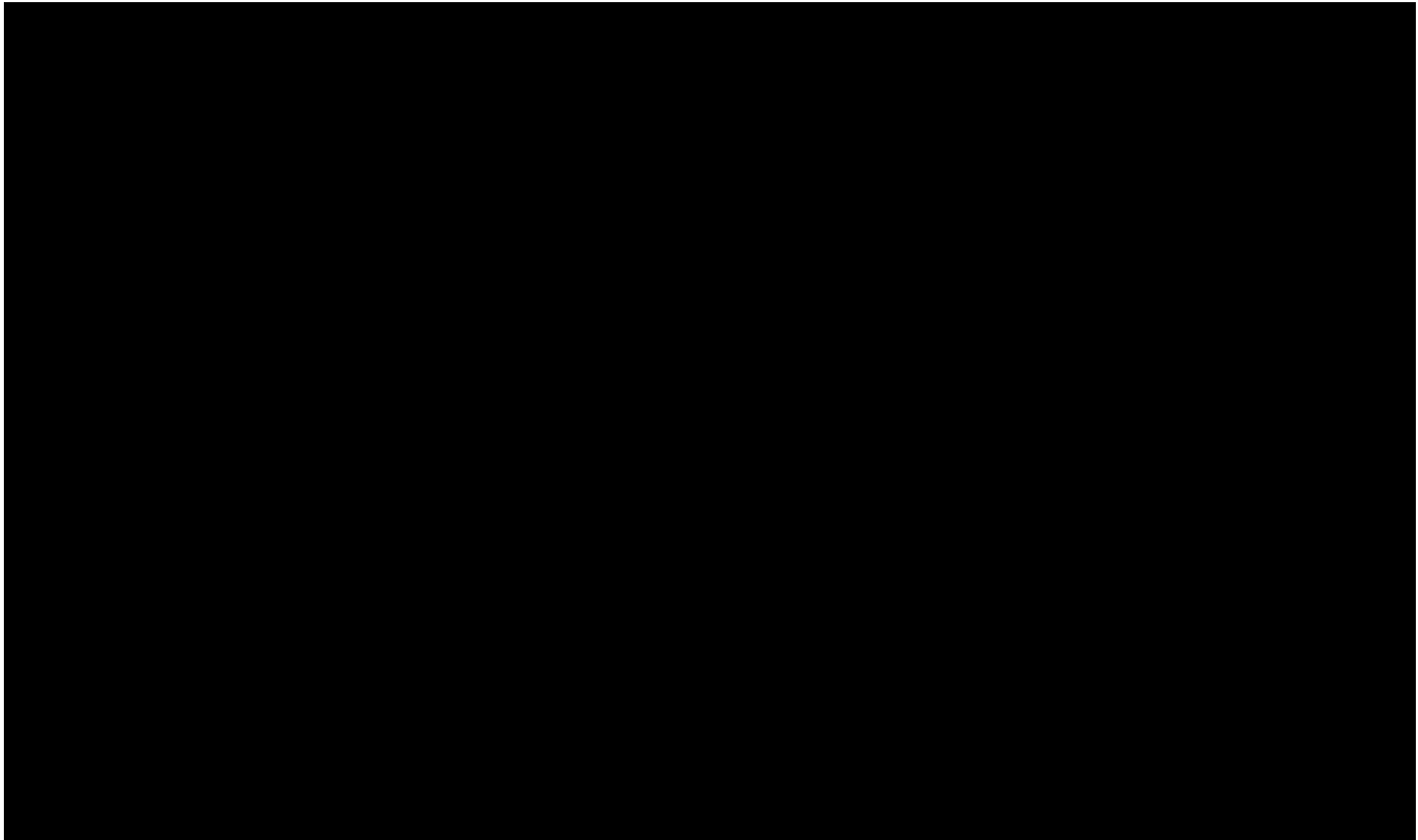


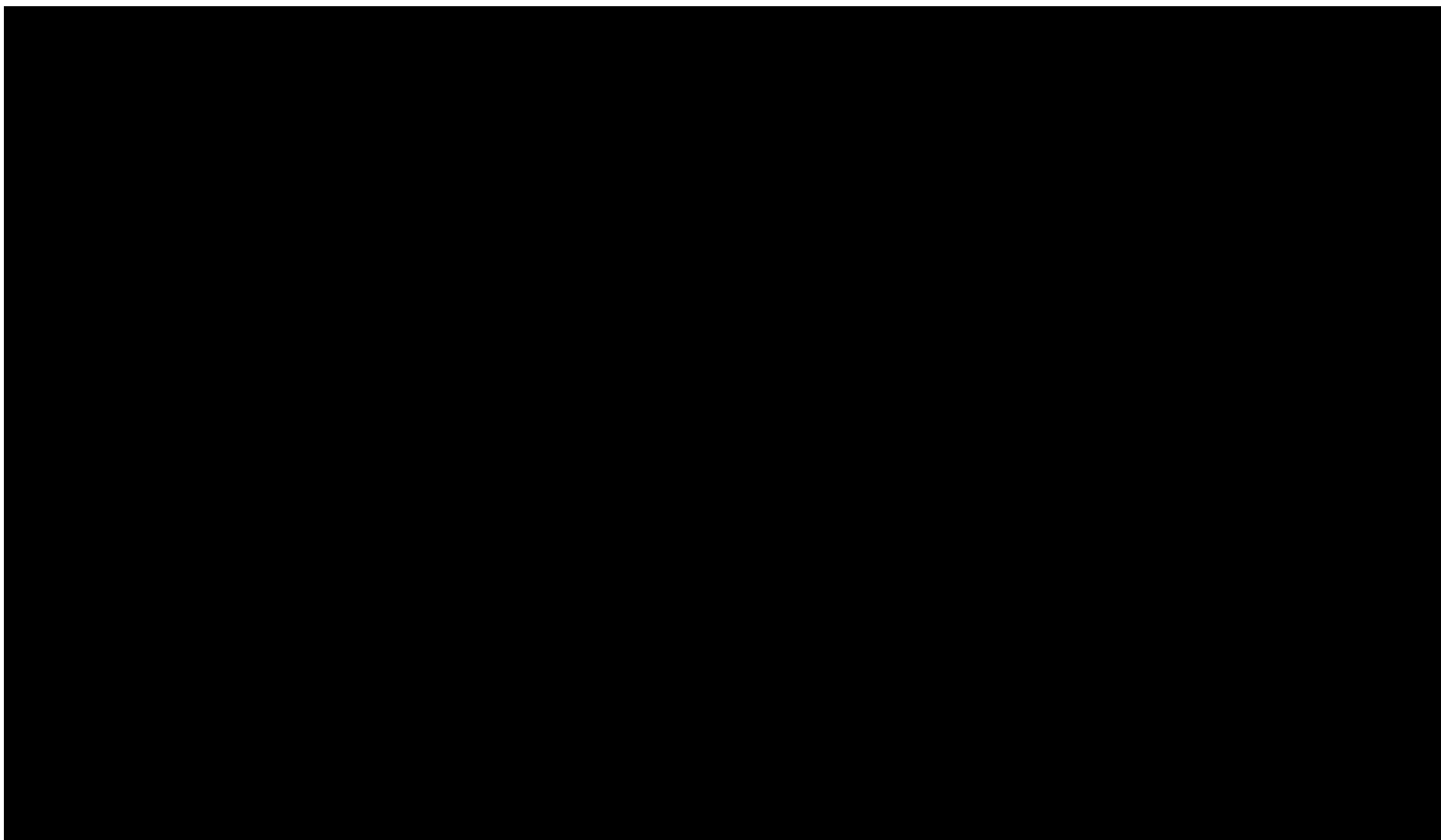


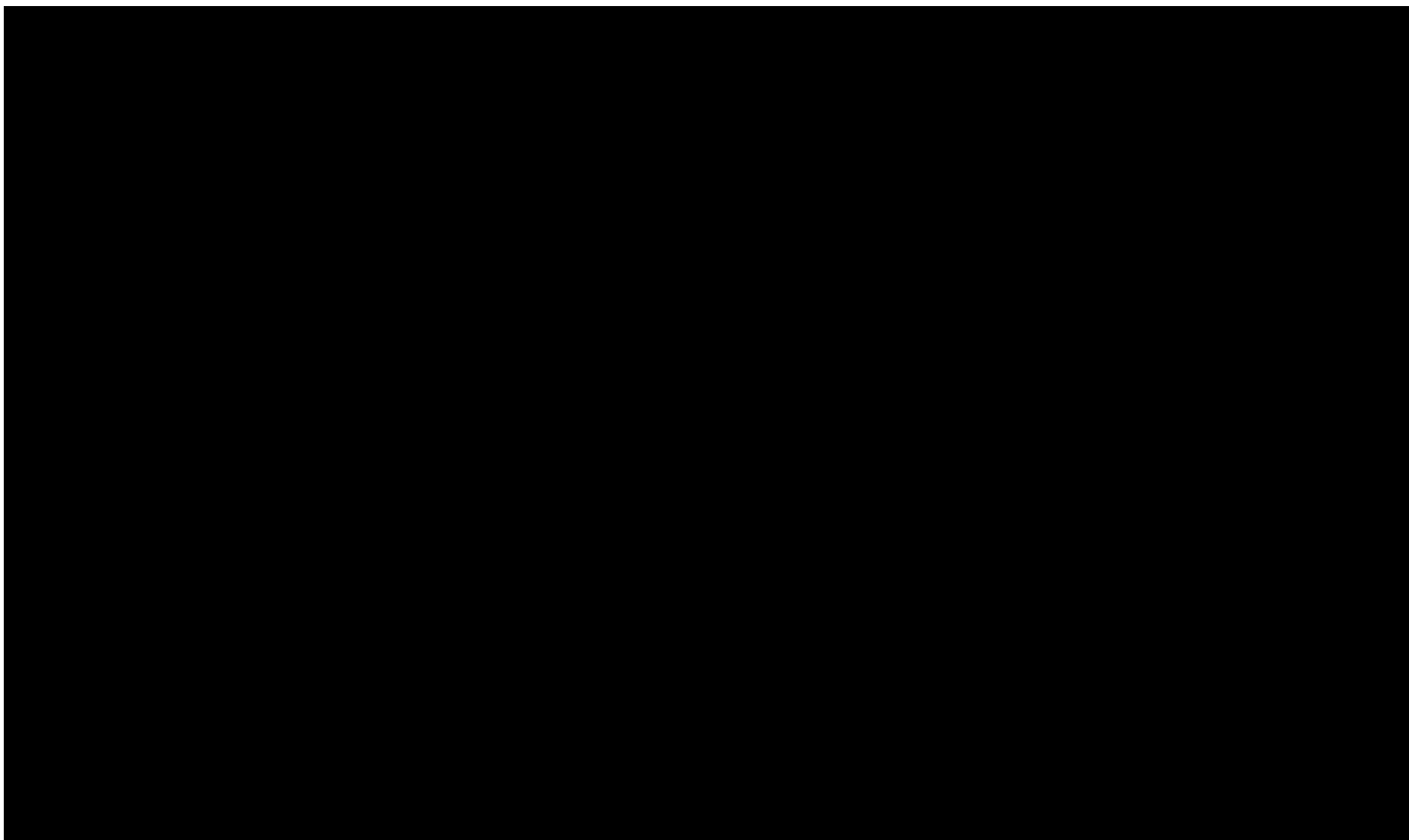


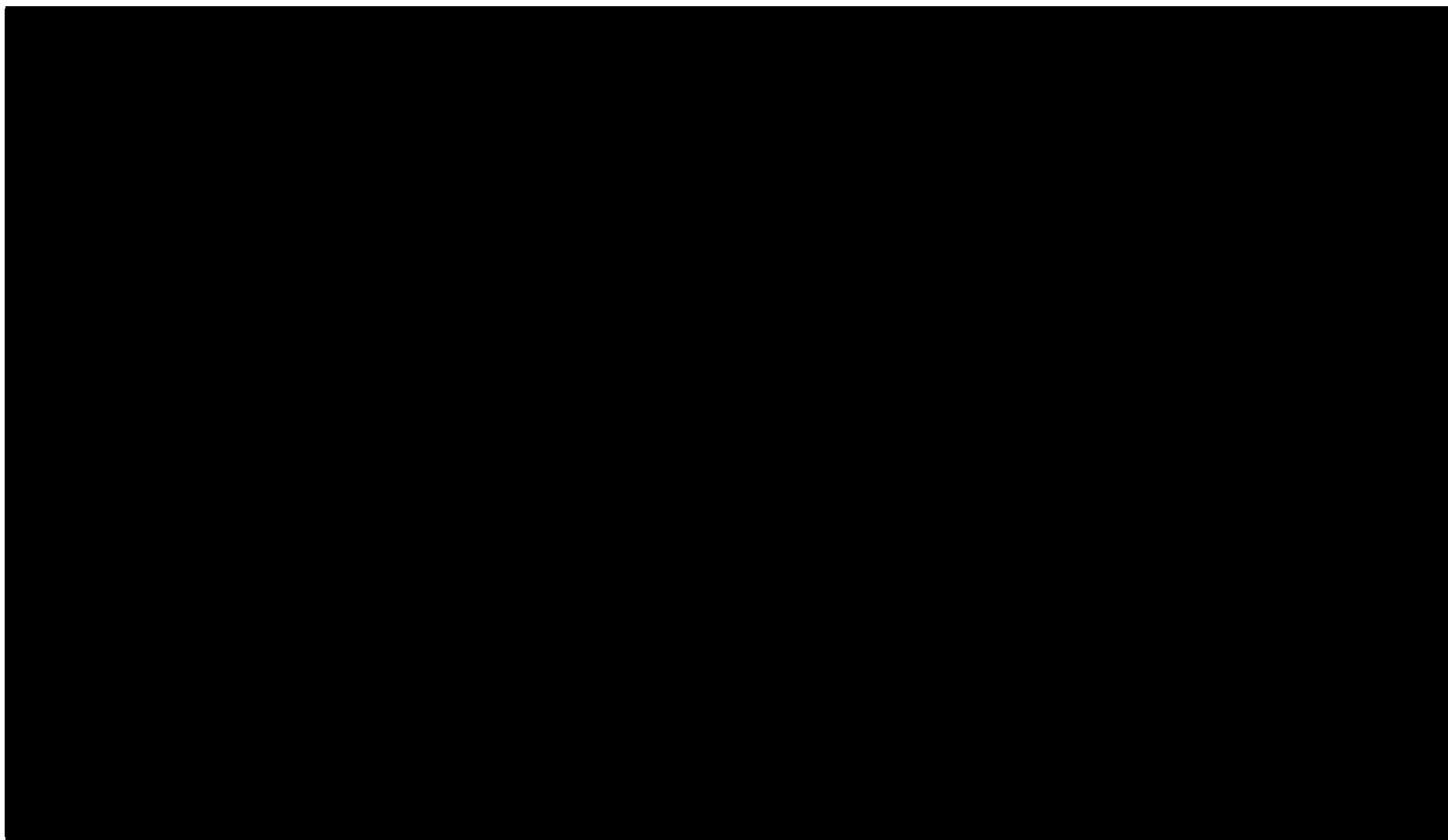




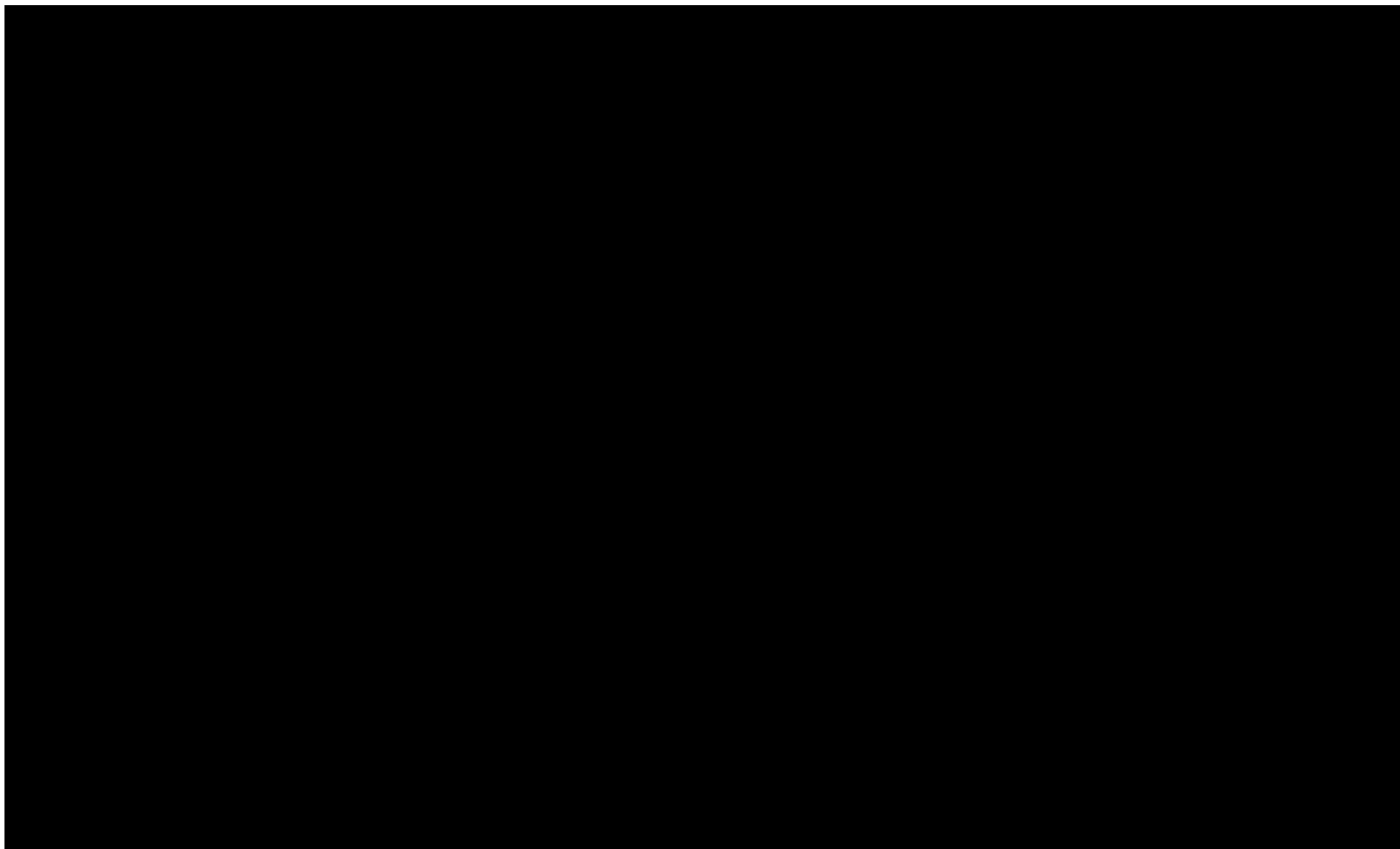


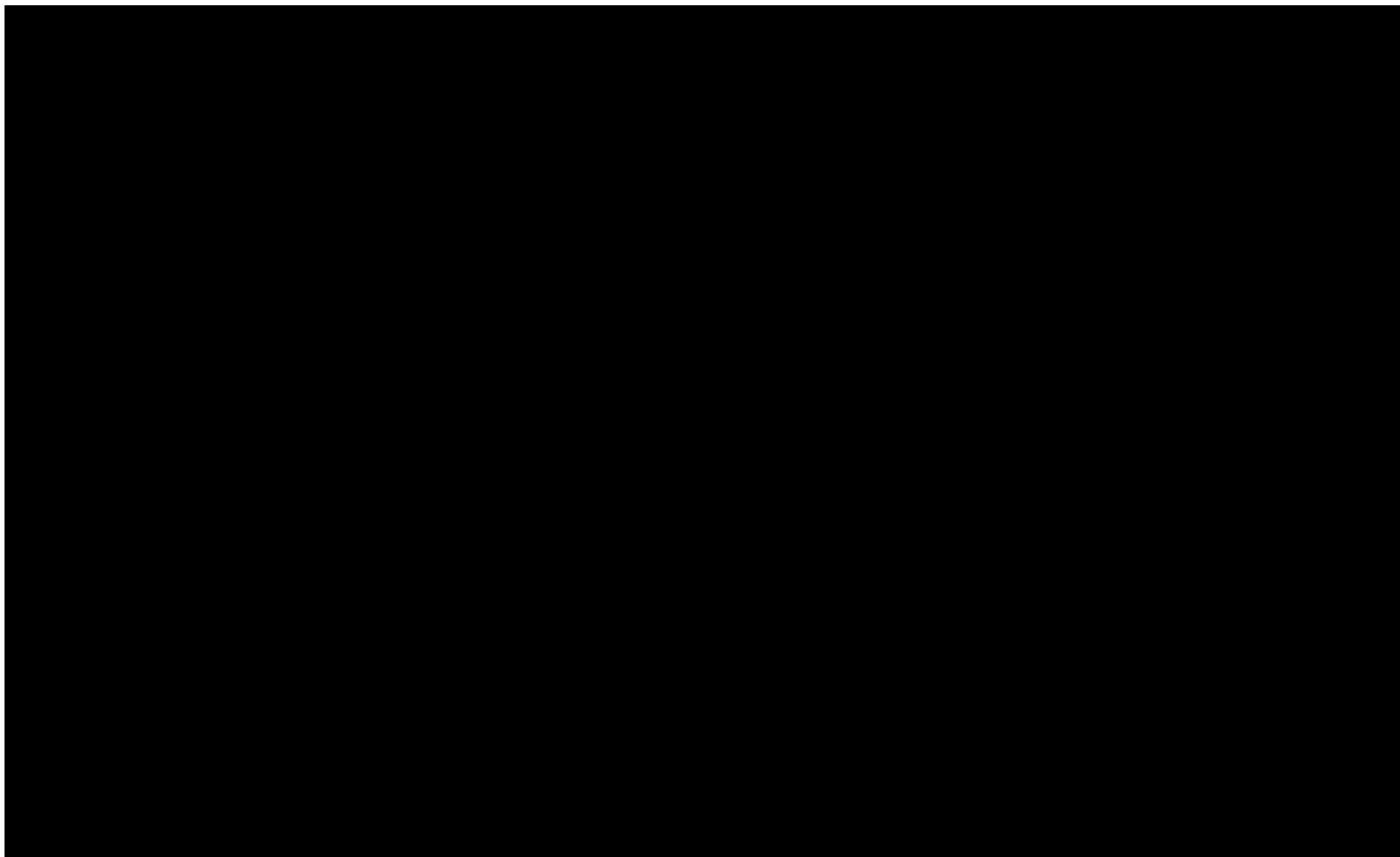


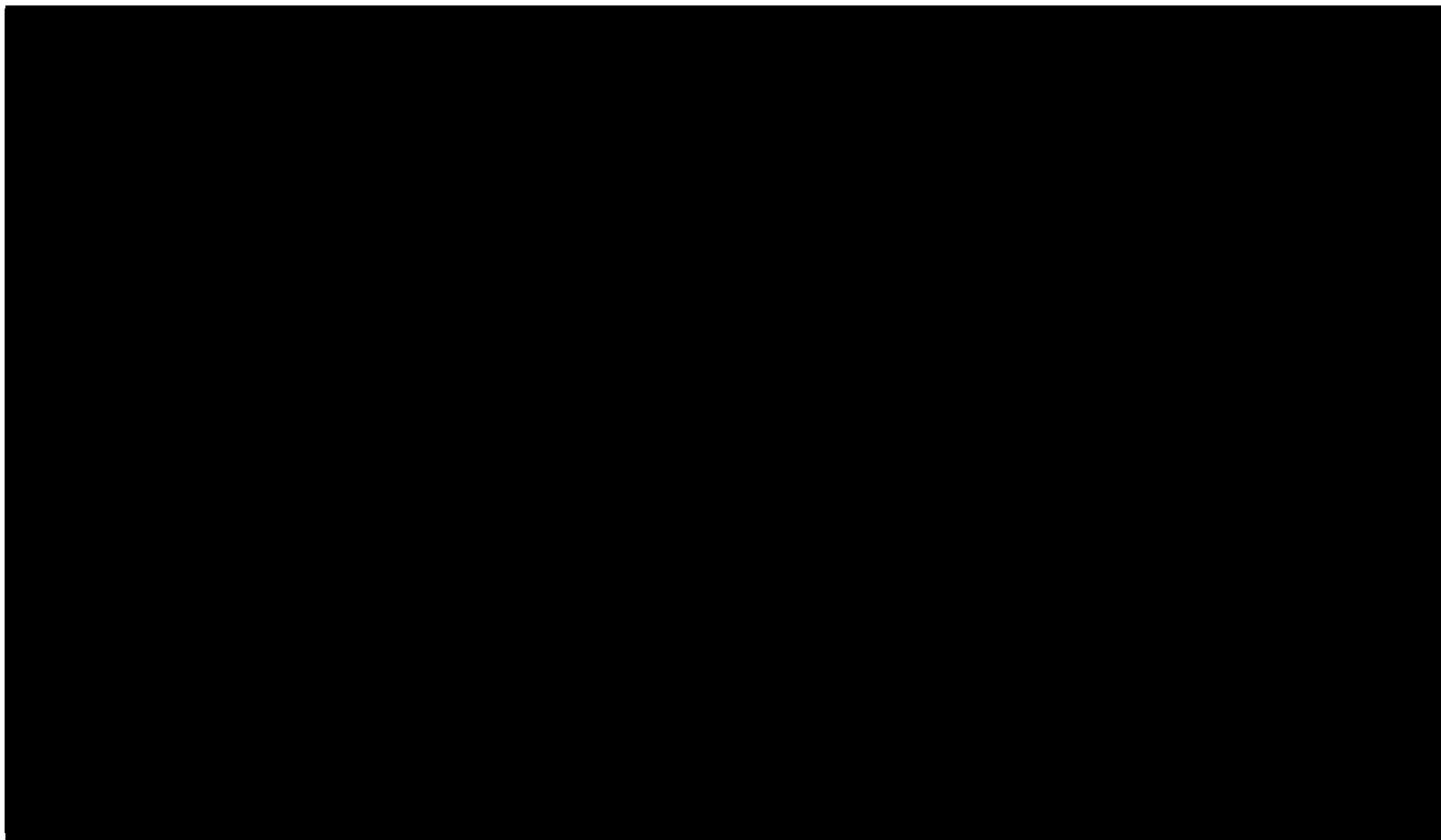


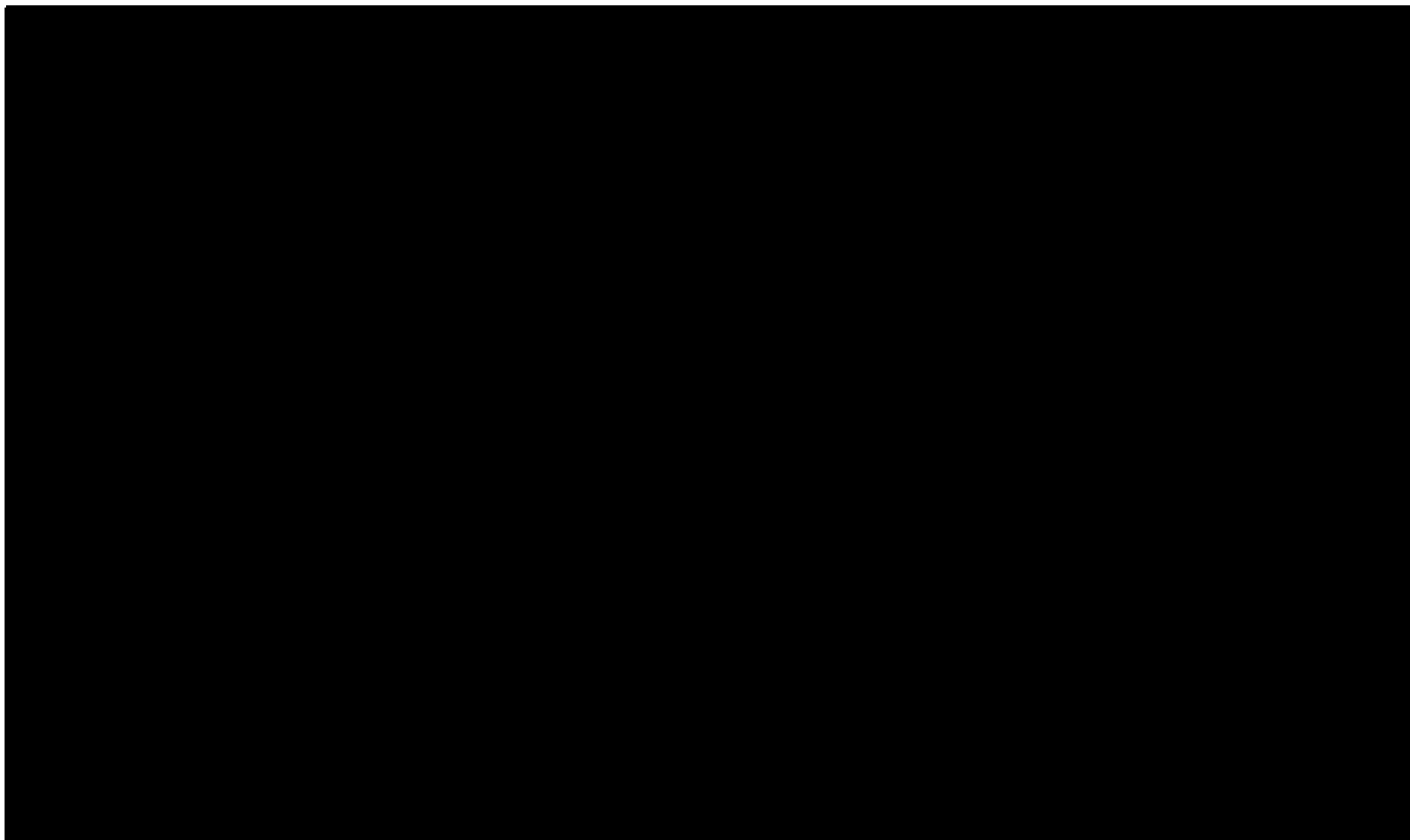


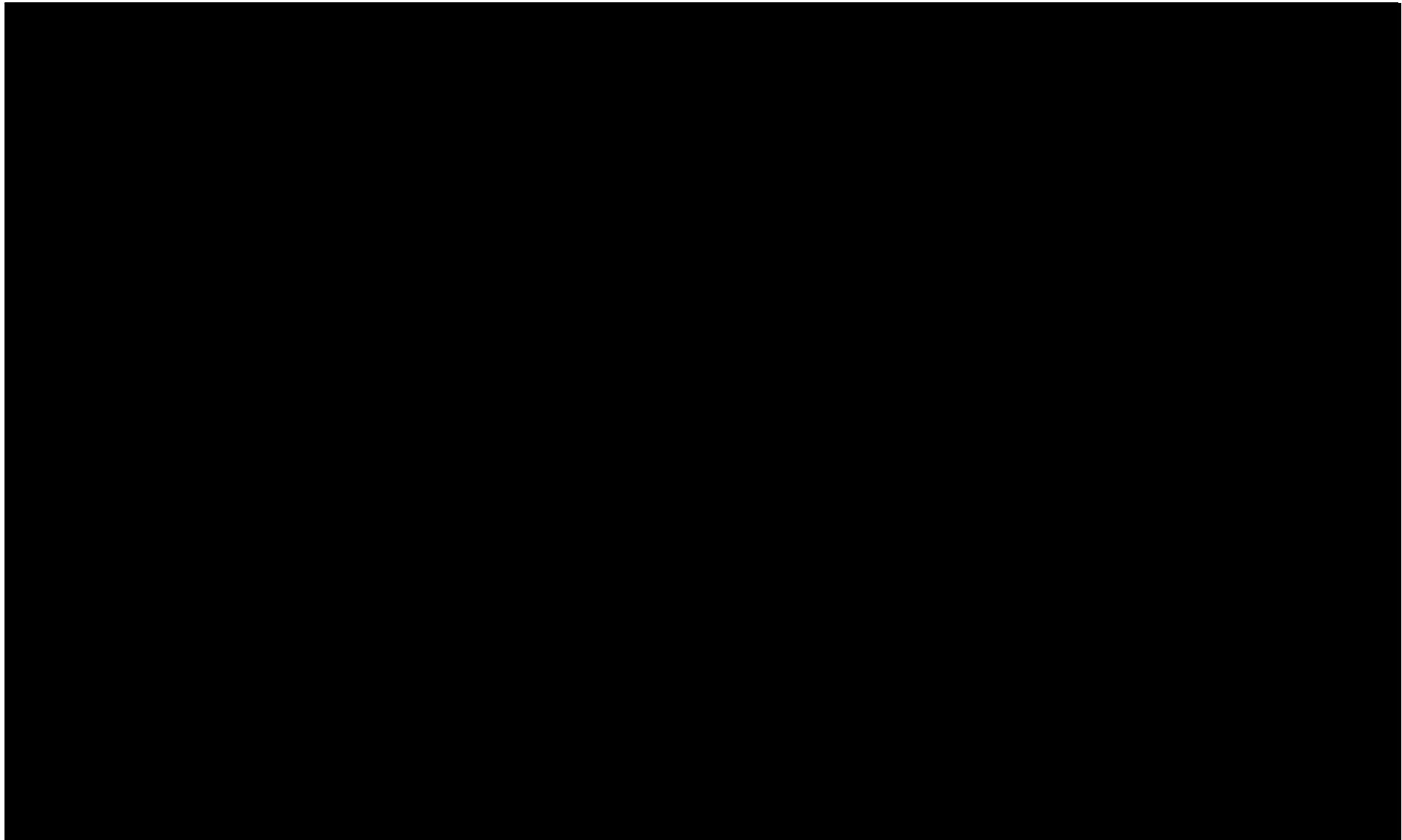


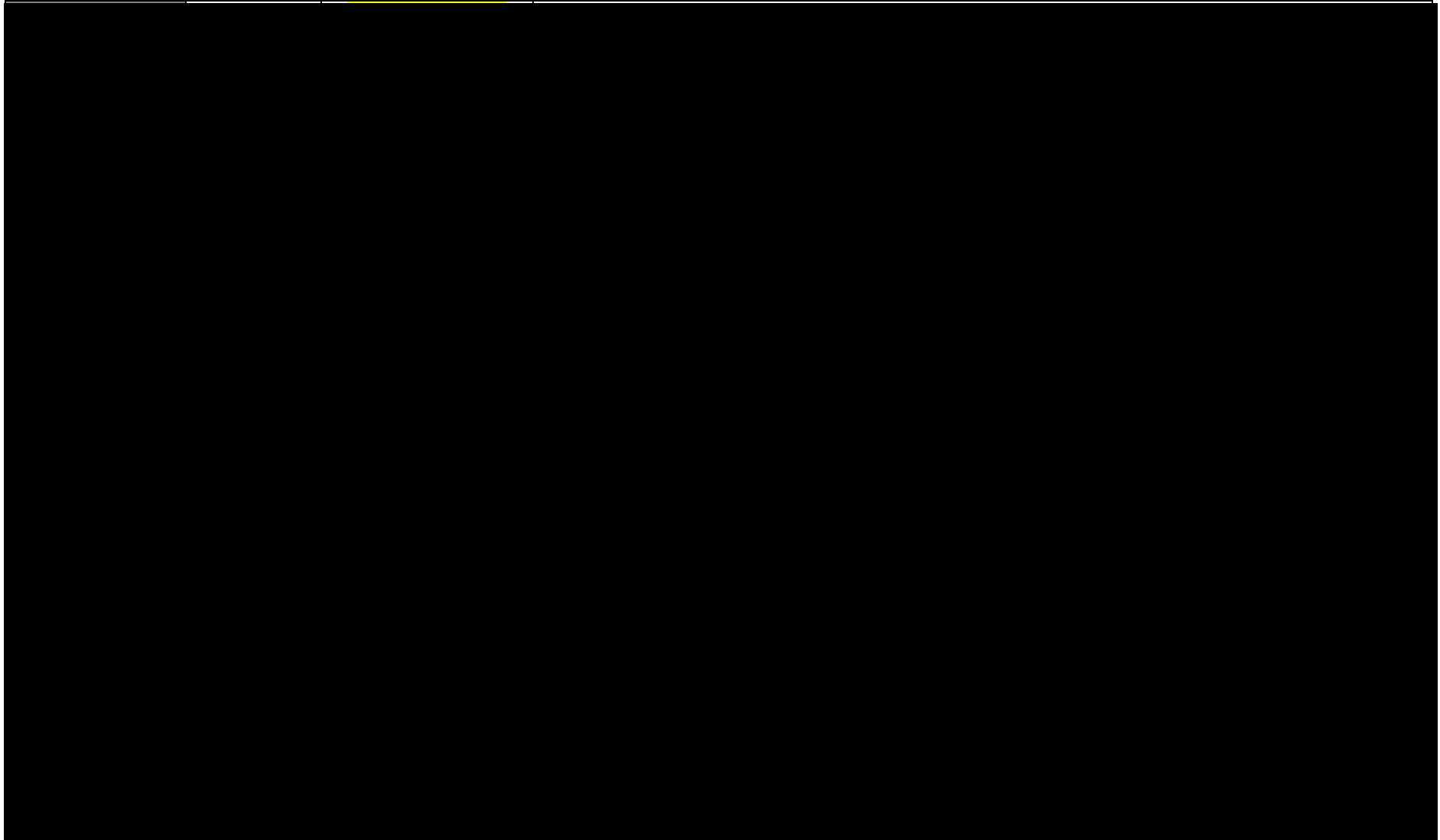


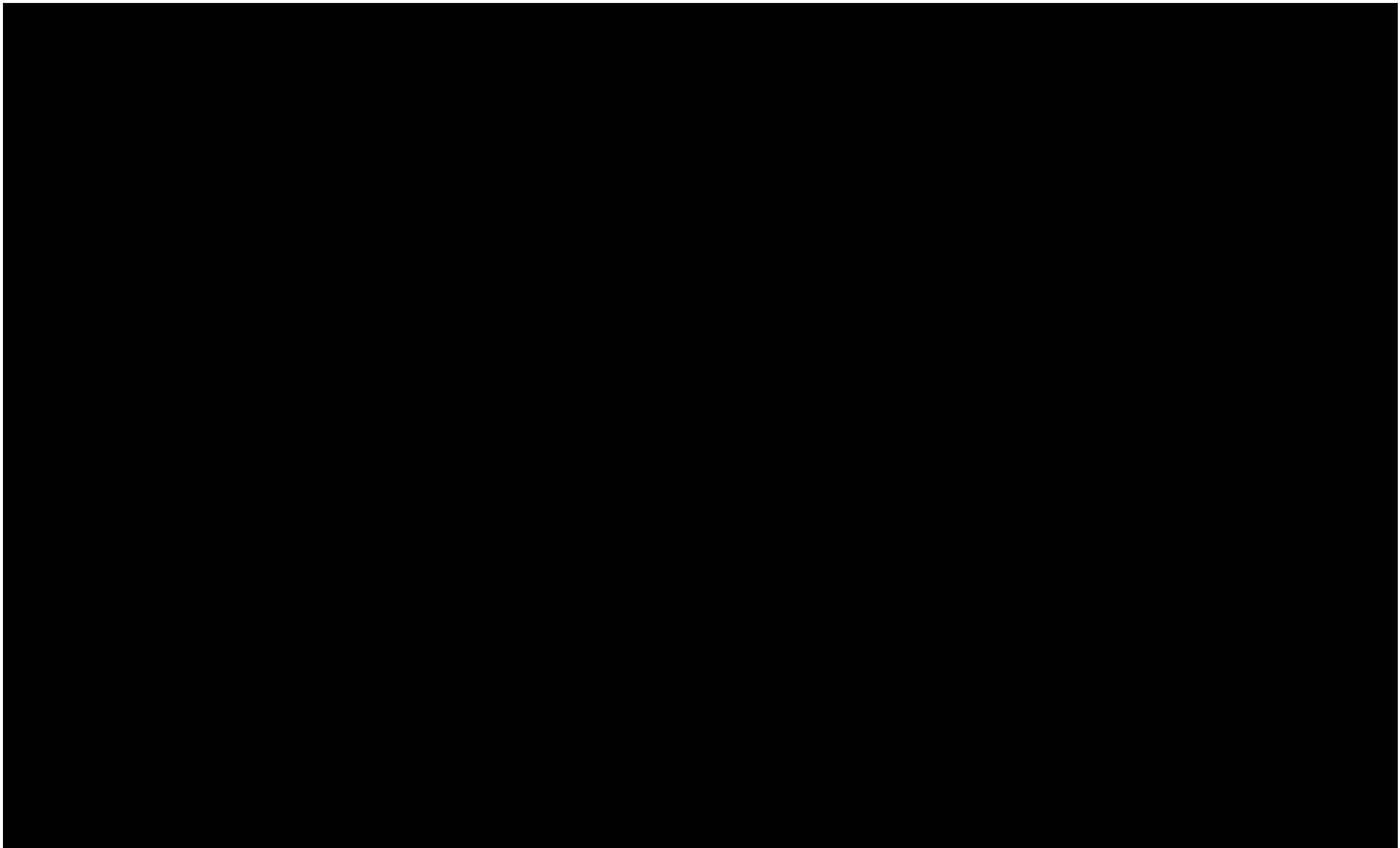


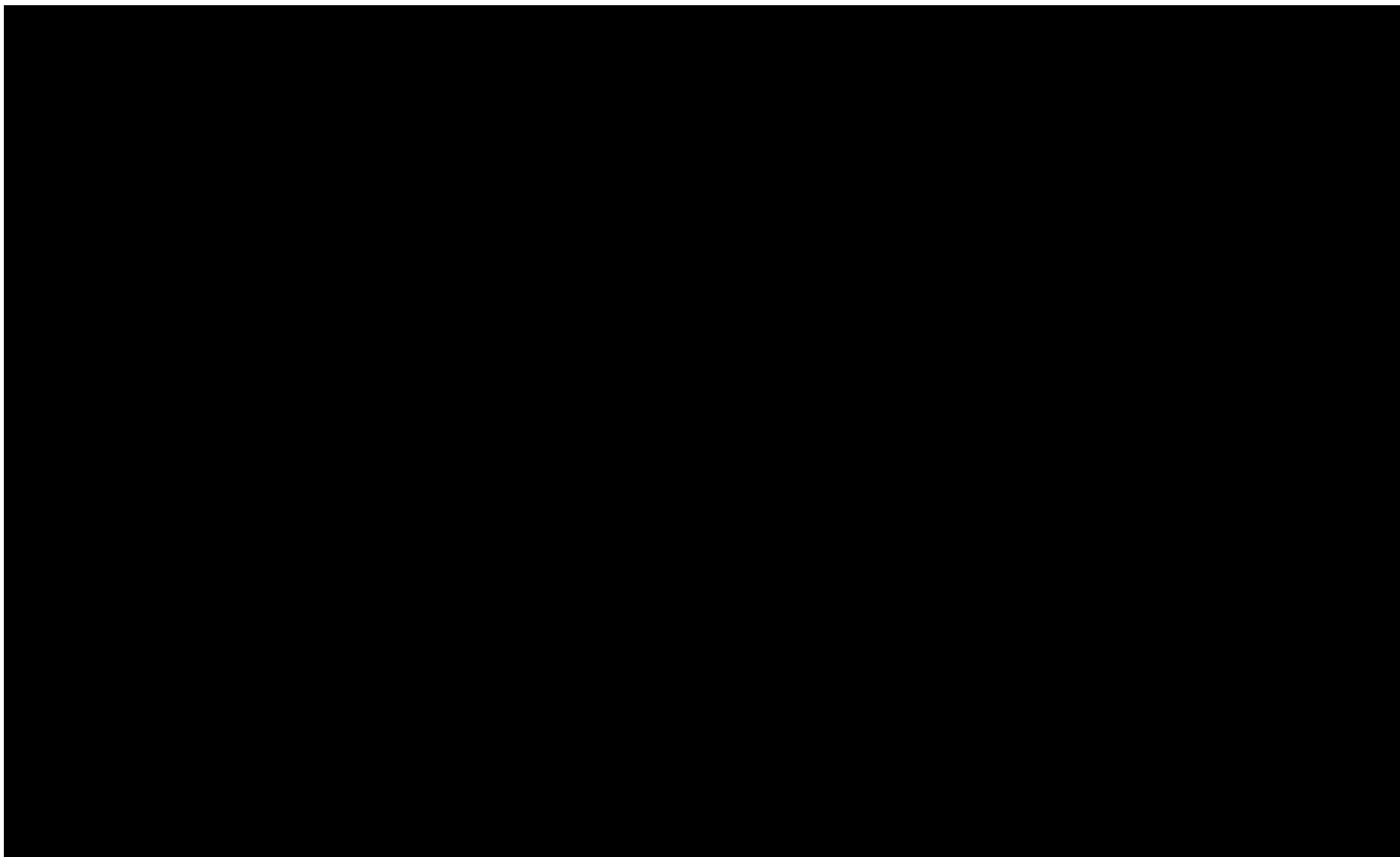




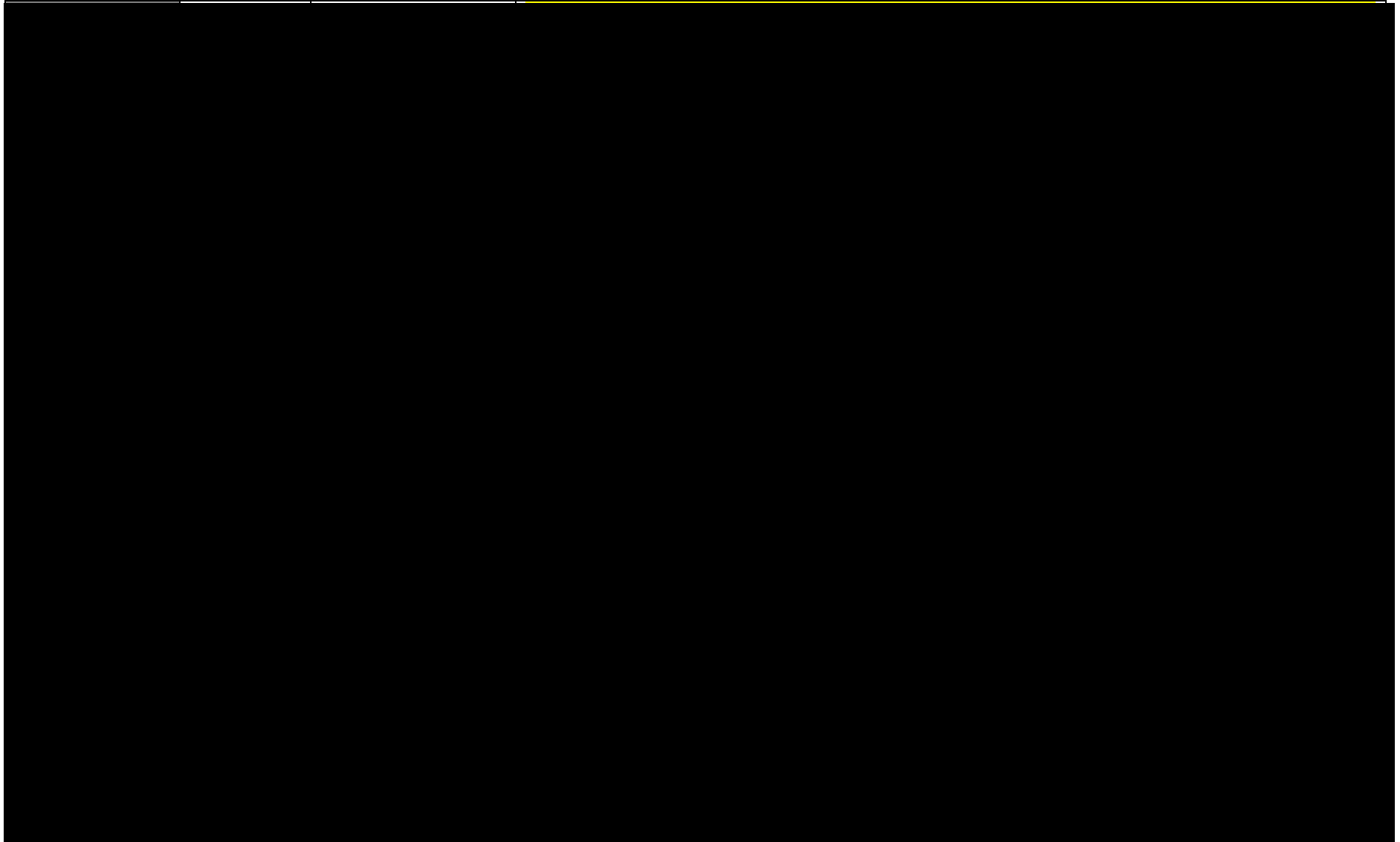


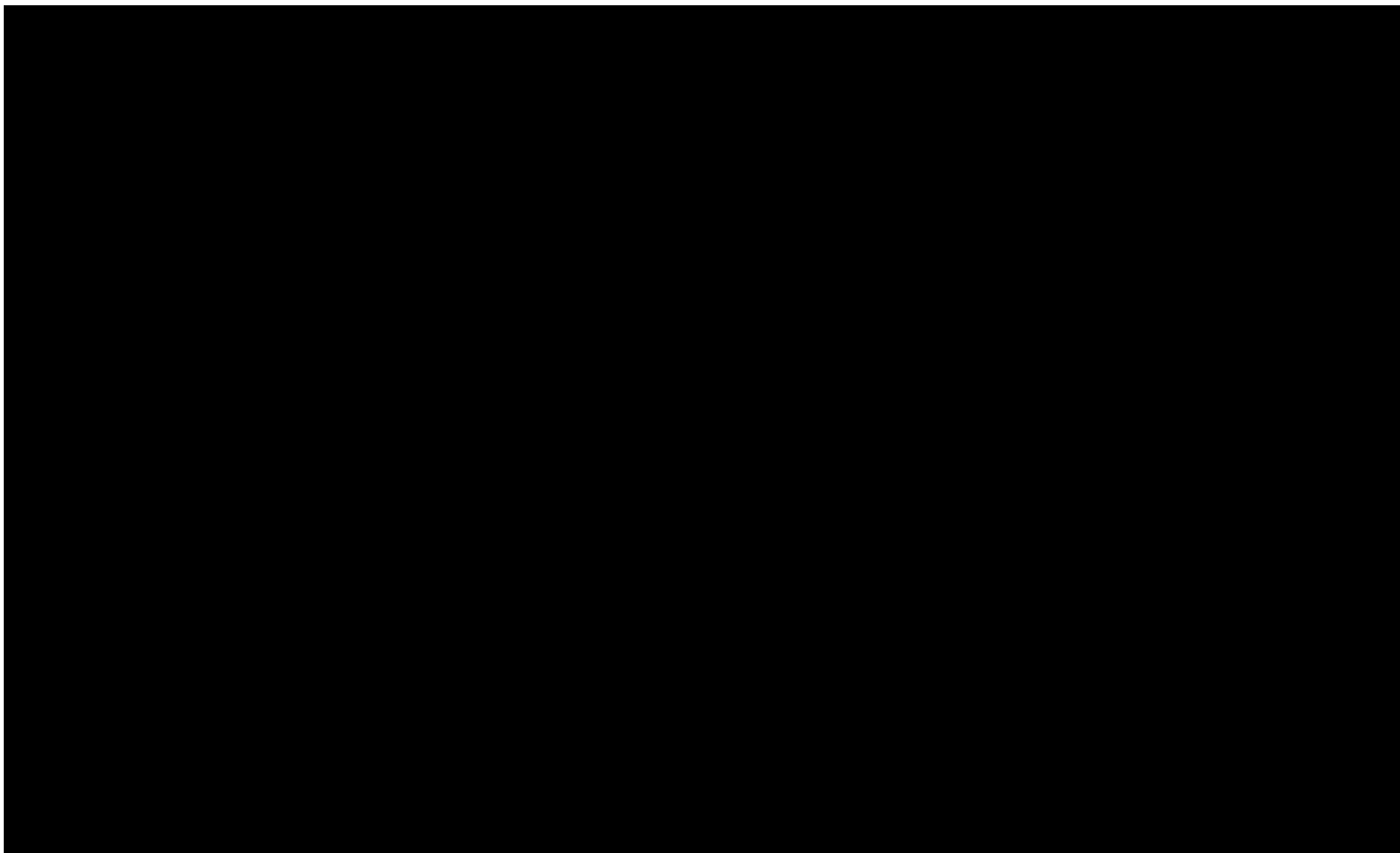


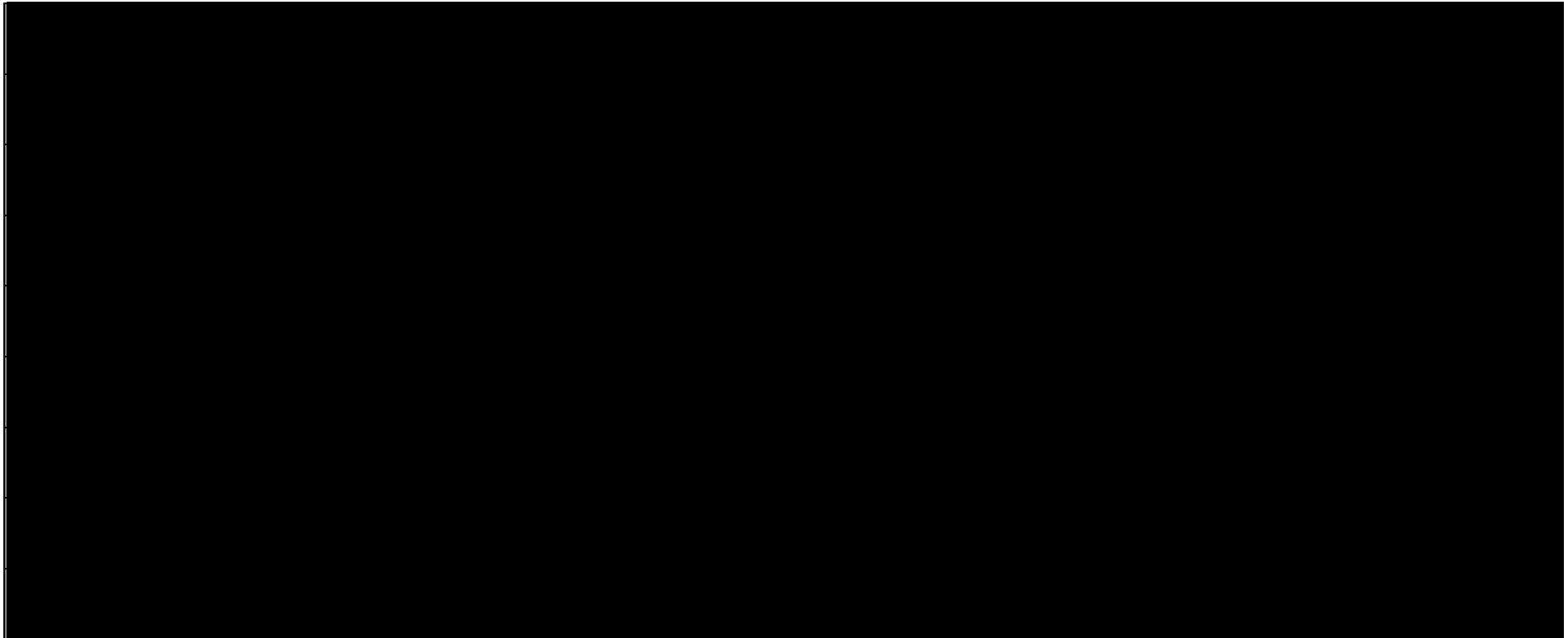


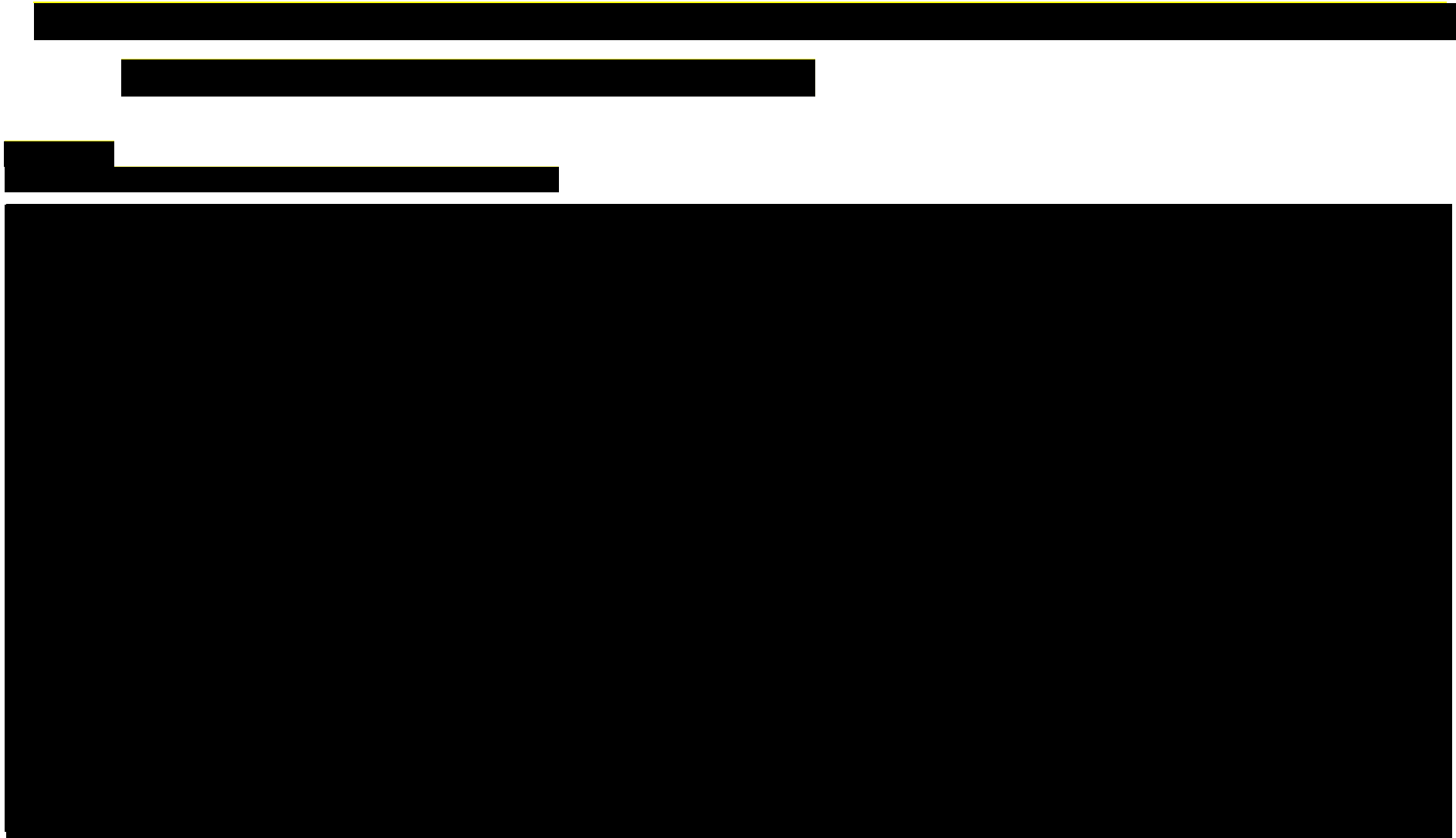


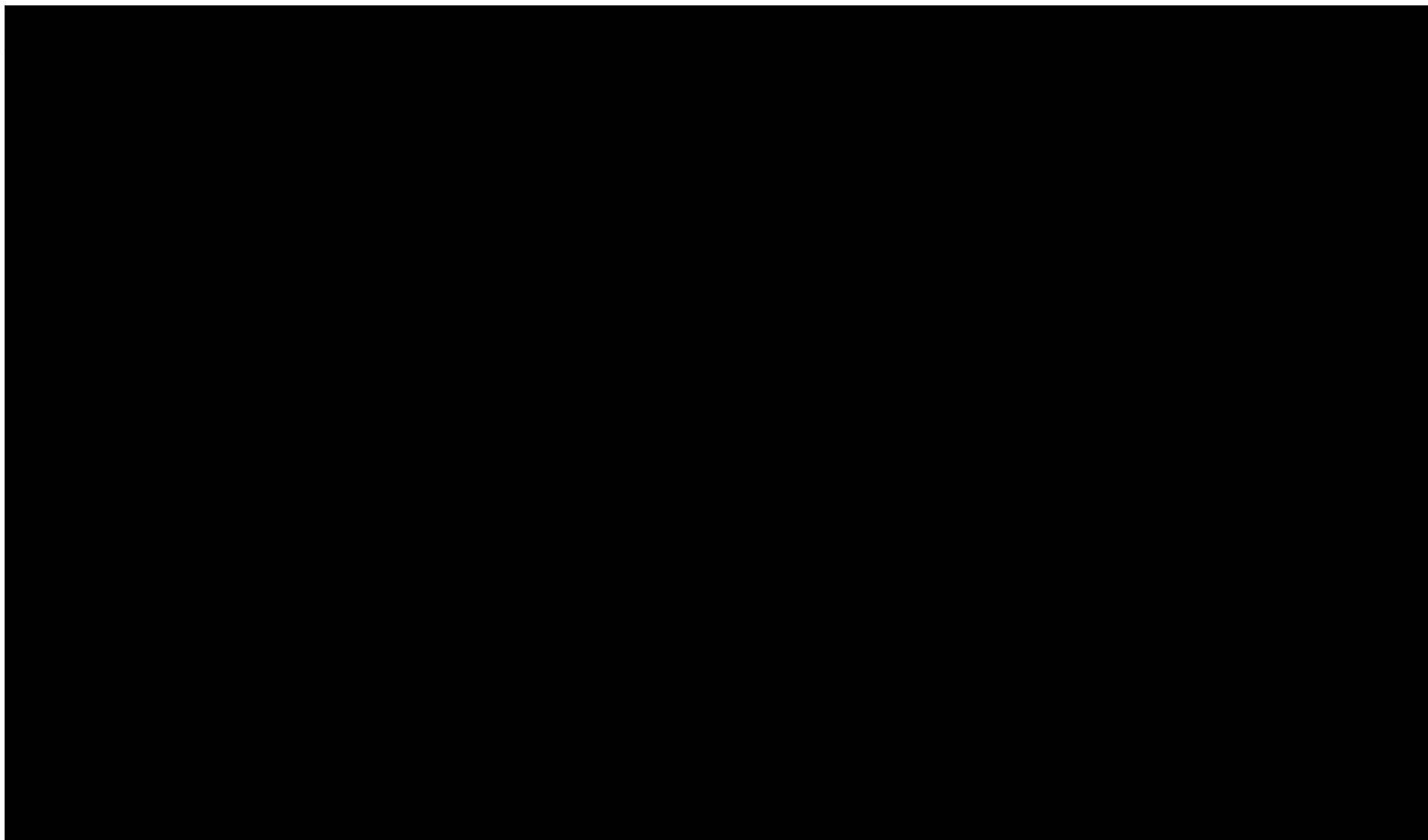


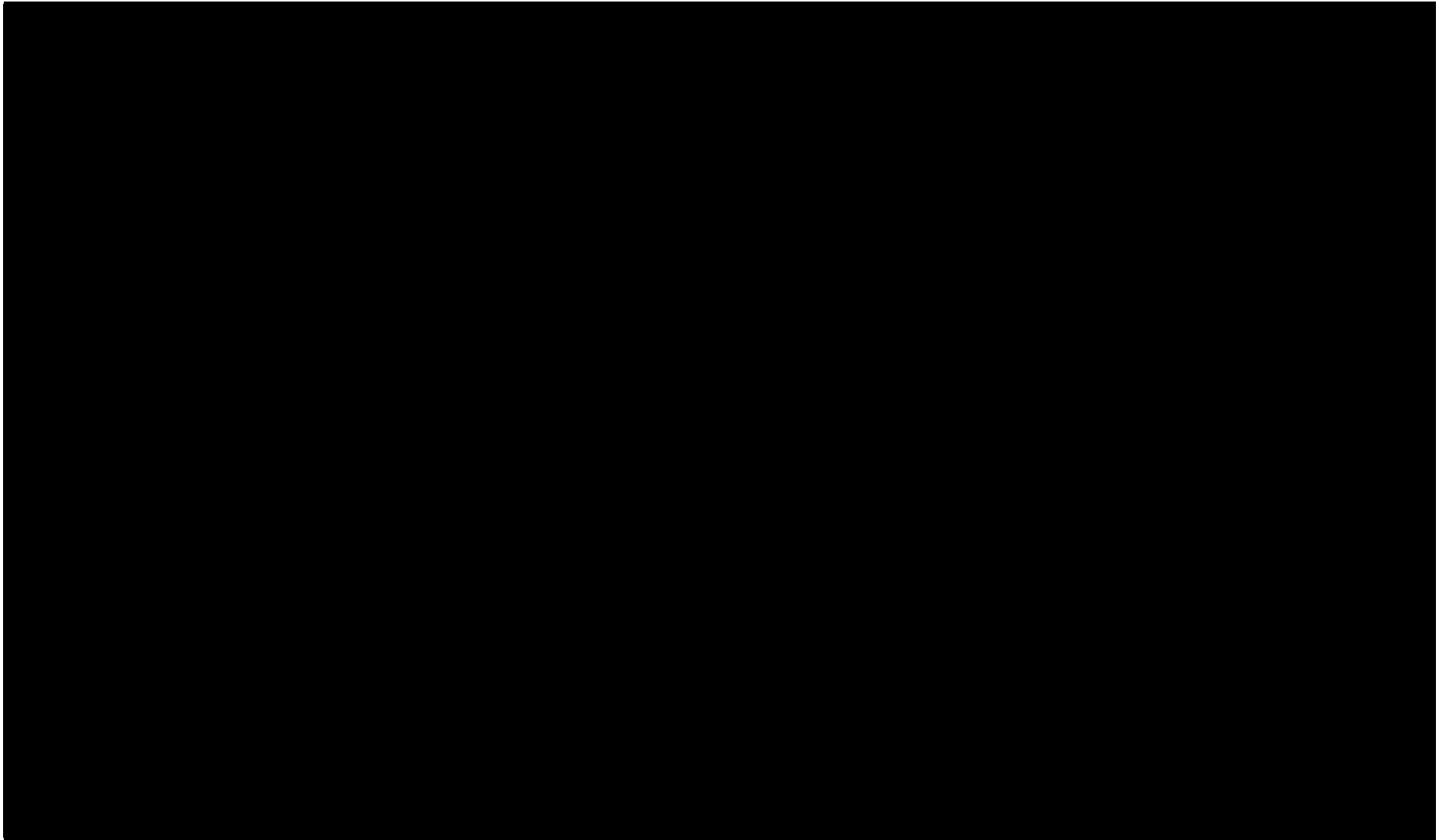


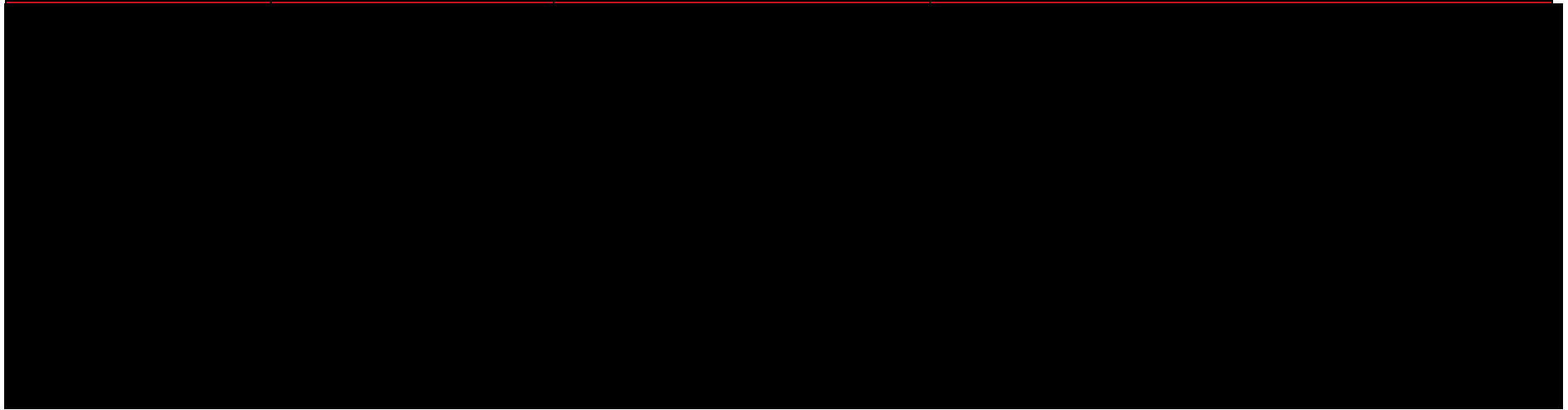












1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 17.18. Skale oceny jakości badań

**Tabela 69.**  
**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 70.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo 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.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
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
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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 71.**  
**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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 72.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 73.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
	a) tak, poprzez niezależną walidację	*

1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		..... (max. ****)
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 74.**
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 75.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 76.**  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>

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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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






## 17.20. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 79.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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"> <li>⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>⊗ metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdziały 3-4.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 5-10.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.6.2 i 4.6.1.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 4.4, 17.6, 17.8 i 17.10.
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, 4.6, 17.14, 17.15, 17.16.
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 17.13.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 17.13.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 17.13.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 17.13.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 17.13.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 17.13.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 17.13.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 17.13.
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 5-10.
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 (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 13.

## 18. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	23
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	31
<b>Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych badania <i>HER2CLIMB</i> .....</b>	<b>33</b>
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>HER2CLIMB</i> wg zaleceń Cochrane .....	40
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	43
Tabela 6. Kryteria włączenia i wyłączenia .....	50
Tabela 7. Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej .....	58
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	70
	
Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....	93
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od występowania przerzutów do mózgu .....	95
Tabela 15. Wskaźnik PFS .....	97
Tabela 16. Czas przeżycia całkowitego .....	99

---

<b>Tabela 17. Wskaźnik OS – ocena wg BIRC .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie .....</b>	<b>102</b>
<b>.....</b>	
<b>.....</b>	
<b>Tabela 21. Czas do pogorszenia jakości życia .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....</b>	<b>111</b>
<b>Tabela 23. Wskaźnik PFS .....</b>	<b>112</b>
<b>Tabela 24. Czas przeżycia całkowitego.....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 25. Wskaźnik OS.....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 27. Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 28. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą 6 oraz 12 miesięcy .</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 29. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą 6 oraz 12 miesięcy .</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 30. Czas od randomizacji do wtórnej progresji lub zgonu .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 31. Czas od progresji w mózgu do wtórnej progresji lub zgonu.....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 32. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 33. Wskaźnik PFS.....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 34. Czas przeżycia całkowitego.....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 35. Wskaźnik OS.....</b>	<b>124</b>

---

---

**Tabela 42. Częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych  
zaistniałych w trakcie leczenia .....134**

Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie  
leczenia .....136

**Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie  
leczenia .....139**

**Tabela 45. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia. ....147**

Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, prowadzących do  
modyfikacji lub wstrzymania dawki .....150

Tabela 47. Częstość występowania zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych  
w trakcie leczenia .....154

---

Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie  
leczenia. ....155




Tabela 50. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia. ....156

Tabela 51. Porównawcza ocena bezpieczeństwa TUK+TRA+KAP i zidentyfikowanych  
komparatorów.....159

Tabela 52. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych  
tukatynibem.....165

---

---

Tabela 53. Ważne zidentyfikowane zagrożenia dotyczące stosowania tukatynibu .....	168
Tabela 54. Ważne potencjalne zagrożenia dotyczące stosowania tukatynibu .....	169
Tabela 55. Brakujące informacje dotyczące stosowania tukatynibu.....	170
Tabela 56. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tukatynibem .....	171
Tabela 57. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tukatynibem .....	172
<b>Tabela 58. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – wyniki dla poszczególnych podgrup chorych.....</b>	<b>184</b>
<b>Tabela 59. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – wyniki dla poszczególnych podgrup wśród chorych z przerzutami do mózgu .....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 60. Czas przeżycia całkowitego – wyniki dla poszczególnych podgrup chorych .....</b>	<b>186</b>
Tabela 61. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tukatynibu w populacji docelowej .....	189
Tabela 62. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	225
Tabela 63. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	226
Tabela 64. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	229
Tabela 65. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	261
	
	
	
Tabela 69. Kryteria Cook.....	297

---

---

Tabela 70. Skala AMSTAR 2.....	297
Tabela 71. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	299
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	299
Tabela 73. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	299
Tabela 74. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	300
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	302
Tabela 76. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	303
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	304
Tabela 78. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	304
Tabela 79. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	305

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....26



Rysunek 6 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby według BICR.....92

Rysunek 7 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie chorych z  
przerzutami do mózgu według BICR.....96

Rysunek 8 Czas przeżycia całkowitego według BICR .....98

Rysunek 9. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia ( $\geq 7$  pkt) według  
kwestionariusza EQ VAS w populacji objętej analizą HRQoL .....107

Rysunek 10. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia ( $\geq 7$  pkt) według  
kwestionariusza EQ VAS w populacji chorych z przerzutami do mózgu w  
momencie rozpoczęcia badania.....107

Rysunek 11. Czas wolny od progresji choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w  
populacji chorych z przerzutami do mózgu .....110

Rysunek 12. Czas przeżycia całkowitego w populacji chorych z przerzutami do mózgu....113



## 20. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Tukysa® (tukatynib) w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
AoMS 2018	Looking to the future: oncology endpoints Summary report of a joint workshop held on of 3 July 2017 by the Academy of Medical Sciences and the Association of the British Pharmaceutical Industry. The Academy of Medical Sciences 2018; <a href="https://acmedsci.ac.uk/file-download/41135280">https://acmedsci.ac.uk/file-download/41135280</a> ; (data dostępu: 28.07 2022 r.)
Branchoux 2019	Branchoux S., Bellera C., Italiano A. i in. Immune-checkpoint inhibitors and candidate surrogate endpoints for overall survival across tumour types: A systematic literature review, <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 2019; 137:35-42
ChPL Tukysa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tukysa®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 28.07 2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A., Guddati K. Clinical endpoints in oncology - a primer. <i>Am J Cancer Res</i> 2021;11(4):1121-1131
Driscoll 2009	Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. <i>Cancer J.</i> 2009 Sep-Oct;15(5):401-5
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products, 22 September 2017, 1-43
EUnetHTA 2013	Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: CLINICAL ENDPOINTS <a href="https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Clinical-endpoints.pdf">https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Clinical-endpoints.pdf</a> ; (data dostępu: 28.07 2022 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, <a href="https://www.fda.gov/media/71195/download">https://www.fda.gov/media/71195/download</a> , (data dostępu: 1.09 2022 r.)
Fiteni 2014	Fiteni F., Westeel V., Pivot X. i in. Endpoints in cancer clinical trials. <i>Journal of Visceral Surgery</i> , 2014; 151(1): 17-22
Guyot 2012	Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, i in. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2012 01;12:9.
Higgins 2019	Higgins JPT., Thomas J., Chandler J. i in. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 28.07 2022 r.)
Hirai 2020	Hirai T., Nemoto A., Ito Y. i in. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> ; 2020; 181, 189–198
IQVIA 2021	Evolving Oncology Endpoints. A new horizon for health outcomes. Institute Report; 2021; <a href="https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/evolving-oncology-endpoints">https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/evolving-oncology-endpoints</a> ; (data dostępu: 28.07 2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Kilickap 2018	Kilickap S., Demirci U., Karadurmus N. i in. Endpoints in oncology clinical trials. JBUON 2018; 23 (Suppl 1): S1-S6
Kimman 2009	Kimman ML., Dirksen CD., Lambin P. i in. Responsiveness of the EQ-5D in breast cancer patients in their first year after treatment. Health and Quality of Life Outcomes. 2009;7(1):11
Park 2015	Park I.H., Lee K.S., Ro J., Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer, Clin Breast Cancer. 2015, 15 (1): 55-62
Pazdur 2007	Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19–21.
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Ewolucja leczenia anty-HER2 – od receptora HER2 do podwójnej blokady, OnkoRoche 2017, <a href="https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkorocher/Her2.pdf">https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkorocher/Her2.pdf</a> (data dostępu: 31.01.2023 r.)
protokół badania HER2CLIMB	Murthy RK., Loi S., Okines A. i in. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2020;382:597-609. <a href="https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1914609/suppl_file/nejmoa1914609_protocol.pdf">https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1914609/suppl_file/nejmoa1914609_protocol.pdf</a> , (data dostępu: 1.02.2022 r.)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 22.02.2022 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C. Wells G.A. i in. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Tinazzi 2013	Tinazzi A. Efficacy endpoints in Oncology. PhUSE 2013; IS01 <a href="https://www.lexjansen.com/phuse/2013/is/IS01.pdf">https://www.lexjansen.com/phuse/2013/is/IS01.pdf</a> ; (data dostępu: 28.07.2022 r.)
Turner 2015	Turner RM, Jackson D, Wei Y, i in. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Statist Med. 2015;34:984-98.
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
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 3, 138 –145
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 28.07.2022 r.)



Odwołanie	Opis bibliograficzny
von Minckwitz 2009	von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, i in. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(12):1999–2006.
Yuan 2019	Yuan P, Hu X, Sun T, i in. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer.</i> 2019;112:57–65.
Zhang 2021	Zhang X, Leng J, Zhou Y. i in. <i>Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis.</i> <i>Frontiers in Oncology.</i> 2021; 11
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADR 2023	Dane dotyczące dodatkowe oceny bezpieczeństwa TUK pochodzące ze strony ADRReports <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a> (data dostępu: 27.01.2023 r.)
EMA EPAR 2021	Assessment report Tukysa, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> , (data dostępu: 28.07 2022 r.)
RMP 2021	Summary of Risk Management Plan for TUKYSA®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tukysa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tukysa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> , (data dostępu: 28.07 2022 r.)
WHO UMC 2023	Dane dotyczące dodatkowe oceny bezpieczeństwa TUK pochodzące ze strony WHO <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 27.01.2023 r.)