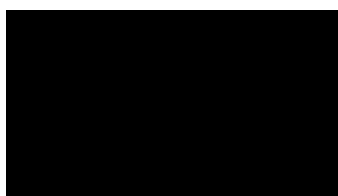




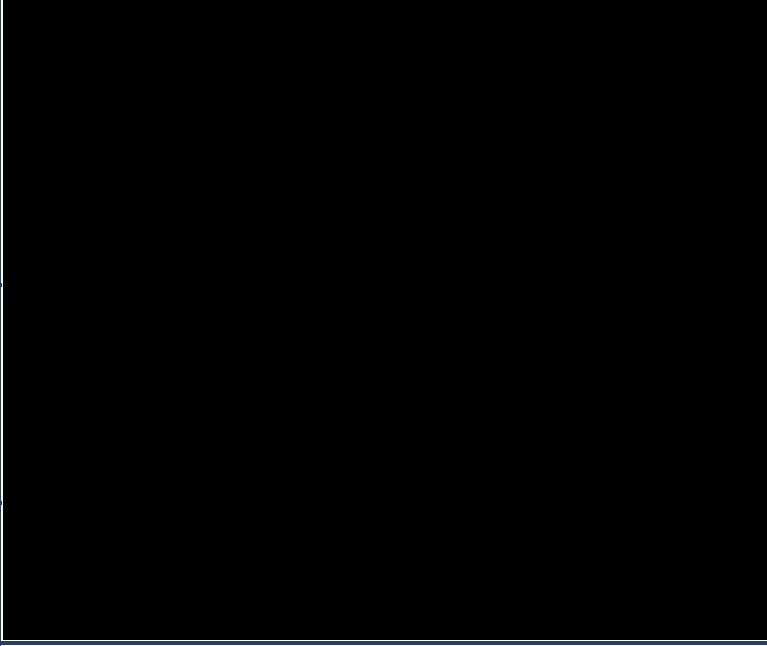
**ENHERTU® (TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN, PROSZEK  
DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI)  
W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM  
LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ  
HER2,** [REDACTED]

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, październik 2023

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	9
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	25
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	28
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	29
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	29
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	32
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	37
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	47
4.1. WSTĘP .....	47
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	48
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNIANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2 .....	51
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNIANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2 .....	55
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNIANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2 .....	73
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNIANIU Z SACYTUZUMABEM GOWITEKANEM, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2, I BEZ EKSPRESJI RECEPTORÓW HORMONALNYCH.....	84
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU .....	98
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	98
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	98
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU .....	104
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU .	105
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	108
9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH .....	108
10. DYSKUSJA .....	114
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	122
12. WNIOSKI KOŃCOWE .....	127

13.	BIBLIOGRAFIA.....	129
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW .....	140
15.	ANEKS.....	146
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	146
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	157
15.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	158
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .....	159
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	180
15.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	191
15.7.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU .....	199
15.8.	WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH.....	223
15.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	245
15.10.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH ZGODNIE W SKALI NOS.....	246
15.11.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	249
15.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2.....	250
15.13.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .... .....	267
15.14.	TABELE POMOCNICZE.....	269
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 października 2023 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” .....	275
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	278

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>BICR</b>	ang. <i>Blinded independent central review</i> ; Zamaskowana, niezależna, centralna ocena
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast cancer susceptibility gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CDK4/6</b>	ang. <i>Cyclin-dependent kinase 4 and 6</i> ; Zależne od cyklin kinazy 4 i 6
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CR</b>	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CRD</b>	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>CrI</b>	ang. <i>Credibile interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>CT</b>	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
<b>CTCAE</b>	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>CYP</b>	Cytochrom
<b>DIC</b>	ang. <i>Deviance Information Criterion</i> ; Kryterium informacji o odchyleniach
<b>DXd</b>	Derukstekan
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EORTC</b>	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EORTC QLQ-C30</b>	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items</i> ; 30-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia, opracowany przez European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EORTC QLQ-B45 (BR23)</b>	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23</i> ; 23-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia u chorych z rakiem piersi, opracowany przez European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>EQ-5D-5L</b>	ang. <i>The EuroQoL five dimensions, five level index</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>FAERS</b>	ang. <i>Food and Drug Administration - Adverse Event Reporting System</i> ; System do raportowania działań/zdarzeń niepożądanych do FDA
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>HER2</b>	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
<b>HER2+</b>	Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
<b>HER2-</b>	Rak piersi HER2-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
<b>HR-</b>	Pacjenci z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych w guzie
<b>HR+</b>	Pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych w guzie
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>IHC</b>	Badanie immunohistochemiczne [metoda immunohistochemiczna]
<b>ILC</b>	ang. <i>Interstitial lung disease</i> ; Śródmiąższowa choroba płuc
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>ISH</b>	Hybrydyzacja <i>in situ</i>
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>mRECIST</b>	ang. <i>Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
<b>MRI</b>	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>Niska ekspresja HER2</b>	ang. <i>HER2-low</i> ; Niska ekspresja HER2, definiowana jako wynik IHC1+ lub IHC2+/ISH-
<b>NMA</b>	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa.
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
<b>OR</b>	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>ORR</b>	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
<b>OS</b>	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PARP</b>	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>PR</b>	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
<b>RMP</b>	ang. <i>Risk management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
<b>SUCRA</b>	ang. <i>The surface under the cumulative ranking curve</i> ; Pole powierzchni pod skumulowaną listą rankingową
<b>TEMs</b>	ang. <i>Treatment effect modifiers</i> ; Czynniki modyfikujące efekt leczenia
<b>TDT</b>	ang. <i>Time to treatment discontinuation</i> ; Czas do przerwania leczenia
<b>TPC</b>	ang. <i>Treatment of physician's choice</i> ; Terapia wybrana przez lekarza
<b>URPLWmiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [152]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- Ekspresja receptora typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) w komórkach raka piersi jest jednym z kluczowych biomarkerów służących do identyfikacji subpopulacji pacjentów i podejmowania decyzji dotyczących leczenia. Dotychczasowy system diagnostyki pozwalał wyodrębnić dwie subpopulacje chorych z rakiem piersi: z ekspresją HER2 tj. HER2-dodatnich (HER2+) oraz bez ekspresji HER2 tj. HER2-ujemnych (HER2-). Pomimo, że u pacjentów z wynikiem badania immunohistochemicznego (IHC) 1+ lub IHC2+/bez amplifikacji genu *HER2* w badaniu hybrydyzacji in situ (ISH-) występuje ekspresja HER2, aczkolwiek na niskim poziomie, to chorzy ci są aktualnie klasyfikowani i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, jak pacjenci bez ekspresji HER2 (HER2-), co uniemożliwia prowadzenie optymalnej terapii celowanej u tych osób.
- Interwencja wnioskowana, czyli trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem, zarejestrowanym w leczeniu nowotworów z (nad)ekspresją HER2 (HER2+; w tym raka piersi, żołądka i niedrobnokomórkowego raka płuc) oraz populacji wnioskowanej - raka piersi z niską ekspresją HER2.
- Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że pacjenci z niską ekspresją HER2 mogą odnosić wymierne korzyści ze stosowania terapii trastuzumabem derukstekanem, w postaci istotnie statystycznie i klinicznie, blisko dwukrotnego wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] oraz wydłużenia przeżycia całkowitego o ponad pół roku, w porównaniu ze standardową, jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza. Wpływ na przeżycie był obserwowany zarówno w ogólnej populacji pacjentów, jak i subpopulacjach z ekspresją receptorów hormonalnych oraz bez ekspresji tego typu receptorów. Jednocześnie stosowanie wnioskowanej interwencji istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, która jest możliwa do utrzymania przez blisko dwukrotnie dłuższy czas niż w przypadku stosowania chemioterapii.
- Wyniki porównań pośrednich są spójne i wskazują na porównywalną skuteczność trastuzumabu derukstekanu względem komparatora – sacytuzumabu gowitekanu, w subpopulacji pacjentów z nieoperacyjnym/ przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu], przeżycia całkowitego oraz szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.
- Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu jest akceptowalny, a występujące działania niepożądane w czasie jego stosowania możliwe do opanowania. Niemniej jednak pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia znanych, specyficznych i potencjalnie ciężkich działań niepożądanych takich jak śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc, dysfunkcja lewej komory serca czy neutropenia.
- Rozszerzenie refundacji trastuzumabu derukstekanu na populację pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy i pozwolić na prowadzenie terapii zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej. Terapia wnioskowaną interwencją zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy akceptowalnej tolerancji leczenia, pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych.
- W obliczu wyników, wskazujących, że pacjenci z niską ekspresją HER2 mogą odnieść znamienne korzyści z leczenia celowanego anty-HER2, jednocześnie weryfikacji powinien zostać poddany dotychczasowy system diagnostyki, w którym powinna być standardowo wyodrębniana ta grupa chorych.

## STRESZCZENIE

### *Cel analizy klinicznej*

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produktu leczniczego Enhertu®), stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*), [REDACTED] zgodnie z kryteriami określonymi w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [150].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punktu końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

**(P) populację docelową**, którą stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego programu lekowego [150];

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podawanie trastuzumabu derukstekanu, w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [54] i w proponowanym programie lekowym [150];

**(C) komparatory** (refundowane interwencje alternatywne), którymi będą:

- w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa;
- w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-):
  - główny komparator - sacytuzumab gowitekan;
  - dodatkowy komparator - standardowa chemioterapia jednolekowa;

**(O) punkty końcowe** (ang. *outcomes*) – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia warunkowanej stanem zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa.

### *Metody*

- problem zdrowotny, aktualna praktyka kliniczna, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [153];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [148], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [150] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [152];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

## ***Badania włączone do analizy klinicznej***

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14], uwzględniające porównanie trastuzumabu derukstekanu względem jednolekowej chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia;
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanej populacji pacjentów: DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26], Bieth i wsp. 2023 [27] oraz Al-Tweigeri 2023 [28];
- 1 opracowanie od Zamawiającego, Sloof i wsp. 2022 [29] oparte na przeglądzie systematycznym Fuhler i wsp. 2023 [30] - zawierające porównanie pośrednie trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekenu, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-); w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki z badania ASCENT [31]-[33] dla sacytuzumabu gowitekenu;
- 13 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Schettini i wsp. 2022 [34], Soares i wsp. 2023 [35], Dowling i wsp. 2023 [36]-[37], Cai i wsp. 2023 [38], Zhu i wsp. 2023 [39], Li i wsp. 2023 [40], Xu i wsp. 2022 [41], Fu i wsp. 2023 [42];
  - 5 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Indini i wsp. 2021 [43], Abuhlewa i wsp. 2022 [44], Adams i wsp. 2021 [45], Nguyen i wsp. 2021 [46], Bartsh 2020 [47];
- 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, w tym:
  - 6 dokumentów: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Enhertu® [54], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55], pełny raport EPAR dla produktu Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu [56], Plan Zarządzania ryzykiem (RPM) dla produktu Enhertu® [57], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Enhertu® zamieszczoną na stronie amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i leków (FDA) [58] oraz dane ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [59];
  - 2 badania pierwotne, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy: Waliany i wsp. 2023 [60] oraz Ma i wsp. 2023 [61];
- 4 badania nieopublikowane: DESTINY-Breast06 [48]-[50], DESTINY-Breast15 [51], PROVIDENCE [52] oraz NCT05945732 [53].

## ***WYNIKI***

### ***Efektywność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza, w rozpatrywanej populacji pacjentów – wyniki badania DESTINY-Breast04***

Celem randomizowanego, otwartego badania klinicznego o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14], była ocena efektywności klinicznej trastuzumabu derukstekanu, w bezpośrednim porównaniu do jednolekowej chemioterapii wybranej przez lekarza (w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia). Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od ekspresji receptorów hormonalnych (HR); w przypadku pacjentów z udokumentowaną ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) kryterium włączenia była udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią [1].

W okresie od grudnia 2018 roku do grudnia 2021 roku, łącznie 557 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 2:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano trastuzumab derukstekanu, dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie; N=373;
- grupy kontrolnej, w której stosowano chemioterapię jednolekową wybraną przez lekarza, spośród 5 opcji: erybuliny, kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu lub nab-paklitakselu, N=184 [1].

Mediana czasu leczenia w momencie pierwotnej analizy danych 11 stycznia 2022 roku wynosiła 8,2 miesiąca (zakres: 0,2 do 33,3) w grupie badanej i 3,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 17,6) w grupie kontrolnej, natomiast mediana czasu obserwacji - 18,4 miesiąca (95% CI: 17,7 to 18,9) [1], [6].

### Skuteczność kliniczna

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z:

- **istotnym/istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] (PFS) i redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu (wyraźna i trwała separacja krzywych Kaplana-Meiera dla trastuzumabu derukstekanu i chemioterapii z wyboru lekarza była obserwowana już od drugiego miesiąca terapii):
    - o 49% w subpopulacji z HR+ (wydłużenie mediany PFS o 4,7 miesiąca), istotna przewaga stosowania trastuzumabu derukstekanu nad jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] była obserwowana we wszystkich subpopulacjach pacjentów, z rakiem piersi HR+ wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby);
    - o 50% w populacji ogólnej (HR+ i HR-; wydłużenie mediany PFS o 4,8 miesiąca);
    - o 54% w subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych tj. z HR- (wydłużenie mediany PFS o 5,6 miesiąca), nawet pomimo niewielkiej liczebności tej subpopulacji;
  - wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) i redukcją ryzyka zgonu:
    - o 36% w subpopulacji z HR+ (wydłużenie mediany OS o 6,4 miesiąca);
    - o 36% w populacji ogólnej (wydłużenie mediany OS o 6,6 miesiąca);
    - o 52% w subpopulacji z HR- (wydłużenie mediany OS o 9,9 miesiąca), nawet pomimo niewielkiej liczebności tej subpopulacji;
  - większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) we wszystkich populacjach pacjentów: z HR+, populacji ogólnej oraz z HR-;
  - większym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli choroby w populacji pacjentów z HR+ oraz populacji ogólnej;
  - lepszą jakością życia (QoL) związaną ze zdrowiem w populacji ogólnej, w tym:
    - dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia mierzonej jako globalny stan zdrowia (GHS)/wynik jakości życia w kwestionariuszu *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL* (EORTC QLQ-C30);
    - dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz w podskali dotyczącej bólu w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30;
    - dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia z zakresu objawów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-BR23 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23*);
    - dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia ocenianego w wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index*);
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby w subpopulacji pacjentów z HR-, co wynikało najprawdopodobniej z niskiej liczebności pacjentów z HR-, niemniej jednak był widoczny trend na korzyść trastuzumabu derukstekanu;

- o czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, dla podskali dotyczącej nudności/wymiotów w kwestionariuszu QLQ-C30 w populacji ogólnej.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był porównywalny pomiędzy grupą badaną a kontrolną, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie był blisko dwukrotnie dłuższy w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem.

**Zestawienie wyników badania DESTINY-Breast04 [1]-[14] dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w porównaniu do chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2.**

Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR* / RB^ [95% CI]	Wartość p
<b>Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie BICR, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Subpopulacja z HR+ (pierwszorzędowy punkt końcowy)	10,1 [9,5; 11,5], N=331	5,4 [4,4; 7,1], N=163	HR=0,51 [0,40; 0,64]	<0,001*
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	9,9 [9,0; 11,3], N=373	5,1 [4,2; 6,8], N=184	HR=0,50 [0,40; 0,63]	<0,001*
	Subpopulacja z HR-	8,5 [4,3; 11,7], N=40	2,9 [1,4; 5,1], N=18	HR=0,46 [0,24; 0,89]#	Nie określono w referencji <0,05^
<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Subpopulacja z HR+	23,9 [20,8; 24,8], N=331	17,5 [15,2; 22,4], N=163	HR=0,64 [0,48; 0,86]	0,003*
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	23,4 [20,0; 24,8], N=373	16,8 [14,5; 20,0], N=184	HR=0,64 [0,49; 0,84]	0,001*
	Subpopulacja z HR-	18,2 [13,6; niemożliwe do oszacowania], N=40	8,3 [5,6; 20,6], N=18	HR=0,48 [0,24; 0,95]#	Nie określono w referencji <0,05^
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie#, n (%) [95% CI] [całkowita lub częściowa odpowiedź]</b>	Subpopulacja z HR+	175 (52,6%) [47; 58], N=333	27 (16,3%) [11; 22,8], N=166	RB=3,23 [2,28; 4,66]	<0,05^ NNT=3 [3; 4]
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	195 (52,3%) [47,1; 57,4], N=373	30 (16,3%) [11,3; 22,5], N=184	RB=3,21 [2,31; 4,54]	<0,05^ NNT=3 [3; 4]
	Subpopulacja z HR-	20 (50%) [33,8; 66,2], N=40	3 (16,7%) [3,6; 41,4], N=18	RB=3 [1,18; 8,87]	<0,05^ NNT=3 [2; 16]
<b>Wskaźnik kontroli choroby#, n (%) [całkowita lub częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy]</b>	Subpopulacja z HR+	293 (88%), N=333	110 (66,3%), N=166	RB=1,33 [1,19; 1,51]	<0,05^ NNT=5 [4; 8]
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	325 (87,1%), N=373	121 (65,8%), N=184	RB=1,32 [1,19; 1,49]	<0,05^ NNT=5 [4; 8]
	Subpopulacja z HR-	32 (80%), N=40	11 (61,1%), N=18	RB=1,31 [0,93; 2,11]	>0,05
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR, mediana [95% CI] [miesiące]</b>	Subpopulacja z HR+	10,7 [8,5; 13,7]	6,8 [6,5; 9,9]	bd	bd
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	10,7 [8,5; 13,2]	6,8 [6,0; 9,9]	bd	bd
	Subpopulacja z HR-	8,6	4,9	bd	bd

Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR*/RB <sup>^</sup> [95% CI]	Wartość p
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR, mediana [miesiące]	Subpopulacja z HR+	2,76	2,73	bd	bd
	Populacja ogólna (HR+ i HR-)	2,73	2,22	bd	bd
	Subpopulacja z HR-	1,51	1,41	bd	bd
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla GSH/QoL w kwestionariuszu QLQ-C30	Populacja ogólna (HR+ i HR-) - do 39 cyklu leczenia w grupie badanej i do 21 cyklu w grupie kontrolnej [4]	14,1	5,9	HR=0,56 [0,44; 0,71]	<0,05 <sup>^</sup>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu QLQ-C30		18,7	6,8	HR=0,46 [0,36; 0,60]	<0,05 <sup>^</sup>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej bólów w kwestionariuszu QLQ-C30		18,7	5,8	HR=0,38 [0,29; 0,49]	<0,05 <sup>^</sup>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej nudności/ wymiotów w kwestionariuszu QLQ-C30		5,7	6,1	HR=1,09 [0,86; 1,39]	>0,05 <sup>^</sup>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w podskali dla objawów w kwestionariuszu QLQ-BR23		18,3	8,8	HR=0,57 [0,44; 0,75]	<0,05 <sup>^</sup>

\* dane przedstawione w referencji; BICR - zaślepiena, niezależna, centralna ocena. <sup>^</sup>wartości obliczone bądź oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; HR+ pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych; HR- pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych; bd – brak danych. #w ocenie BICR na podstawie kryteriów mRECIST 1.1; GSH/QoL - globalny stan zdrowia (GHS)/wynik QoL w kwestionariuszu QLQ-C30; QLQ-BR23, specyficzny dla raka piersi kwestionariusz - European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR45.

### Profil bezpieczeństwa

Wyniki przedstawiono w populacji ogólnej chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. niezależnie od statusu receptorów hormonalnych) [1].

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - niższym ryzykiem wystąpienia:
    - zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
    - TEAE prowadzących do redukcji dawkowania leku, w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
    - neutropenii, leukopenii;
    - neutropenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, leukopenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
    - ciężkich TEAE takich jak: złamania kości udowej, błędów medycznych, przedawkowania, neutropenii, zapalenia jelita grubego;
  - wyższym ryzykiem wystąpienia:
    - TEAE prowadzących do przerwania dawkowania leku, w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
    - anemii, trombocytopenii, nudności, wymiotów, zaparć, obniżenia apetytu;
    - trombocytopenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, nudności o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, wzrostu poziomu aminotransferazy o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
    - związanej z leczeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym o 1. stopniu nasilenia i 2. stopniu nasilenia;
    - obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 2. stopniu nasilenia;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia:
  - jakichkolwiek TEAE;
  - ciężkich TEAE;
  - TEAE prowadzących do czasowego przerwania dawkowania leku (w tym związanych z zastosowanym leczeniem);
  - zgonu (w tym związanego z zastosowanym leczeniem);
  - biegunki, wzrostu poziomu aminotransferaz, łysienia;
  - następujących TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia: anemii, wymiotów, biegunki, zmęczenia, obniżenia apetytu;
  - śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenie płuc 3. stopniu nasilenia i 5. stopniu nasilenia (tj. zakończonych zgonem);
  - obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 3. stopniu nasilenia;
  - ciężkich TEAE takich jak: progresja choroby, gorączka, duszności, śródmiąższowa choroba płuc, wysięku opłucnowy, zapalenie płuc, obniżenie liczby neutrofilów, anemia, gorączka neutropeniczna, nudności, wymioty, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, posocznica, hiperkalcemia i hiponatremia;

w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) wyrażona w pacjento-latach **była liczbowo niższa** w grupie pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z grupą kontrolną, w przypadku jakichkolwiek TEAE, TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, ciężkich TEAE, TEAE prowadzących do czasowego przerwania dawkowania, TEAE prowadzących do reakcji dawki leku. Odnotowano natomiast porównywalne częstości występowania TEAE prowadzących do przerwania dawkowania czy prowadzących do zgonu, w przeliczeniu na pacjento-lata.



**Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [1], [2], [6], [13], [14].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
Jakiegokolwiek TEAE	369 (99,5%)	169 (98,3%)	1,01 [0,99; 1,05]	>0,05	-
TEAE ≥3 stopnia nasilenia	195 (52,6%)	116 (67,4%)	0,78 [0,68; 0,90]	<0,05	NNT=7 [5; 17]
Ciężkie TEAE	103 (27,8%)	43 (25%)	1,11 [0,82; 1,52]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania dawkowania leku	60 (16,2%)	14 (8,1%)	1,99 [1,16; 3,45]	<0,05	NNH=12 [8; 50]
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do przerwania dawkowania leku	56 (15,1%)	12 (7%)	2,16 [1,21; 3,92]	<0,05	NNH=12 [7; 42]
TEAE prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	143 (38,5%)	72 (41,9%)	0,92 [0,74; 1,15]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	106 (28,6%)	62 (36%)	0,79 [0,62; 1,03]	>0,05	-
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	84 (22,6%)	66 (38,4%)	0,59 [0,45; 0,77]	<0,05	NNT=7 [5; 14]
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do redukcji dawki leku	77 (20,8%)	64 (37,2%)	0,56 [0,42; 0,74]	<0,05	NNT=7 [5; 13]
TEAE prowadzące do zgonu	14 (3,8%)	5 (2,9%)	1,30 [0,50; 3,43]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do zgonu	7 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,39 [0,89; 21,79]	>0,05	-
<b>TEAE szczególnego zainteresowania</b>					
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc (o dowolnym stopniu nasilenia)	45 (12,1%)	1 (0,6%) (pacjent leczony erybuliną)	20,86 [3,71; 119,71]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Dysfunkcja lewej komory serca	17 (4,6%) *	Brak danych	-	-	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.



**Wyniki porównania pośredniego trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), [REDACTED]**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), [REDACTED]. W celu porównania efektów stosowania trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem opisano otrzymane od Zamawiającego opracowanie Sloof i wsp. 2022 [29], oparte na przeglądzie systematycznym [30], zawierające opis metod oraz wyników porównania pośredniego obu opcji terapeutycznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Porównanie sacytuzumabu gowitekanu względem trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 – wyniki meta-analizy sieciowej w drugiej lub dalszej linii leczenia [model efektów losowych] na podstawie danych z przeglądu Schettini i wsp. 2022 [34].**

Punkt końcowy	HR/OR [95% CrI] ^	Wartość p*
<b>PFS</b>	HR=0,89 [0,44; 1,79]	>0,05
<b>OS</b>	HR=1,00 [0,49; 2,06]	>0,05
<b>ORR</b>	OR=2,02 [0,35; 9,10]	>0,05

HR (ang. *Hazard ratio*) - ryzyko względne, CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności, OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; ^wartości podane w referencji; \*wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI podanego w referencji.

**Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności dla trastuzumabu derukstekanu**

Zidentyfikowano 5 dodatkowych badań klinicznych o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu (w dawce 5,4 mg/kg co 3 tygodnie) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [redacted] DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26]; badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne - Bieth i wsp. 2023 [27] oraz Al-Tweigeri 2023 [28]. Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodyki ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodologii badań nierandomizowanych dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, w tym chemioterapią.**

Badanie	Projekt badania	Populacja*
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Badanie eksperymentalne, II fazy, prospektywne, *otwarte, kohortowe	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy 1b, prospektywne, otwarte, kohortowe, mające na celu ustalenie dawki*	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2
<b>DEBBRAH [24]-[26]</b>	Badanie eksperymentalne, fazy II, prospektywne, otwarte, kohortowe*	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)
<b>Al-Tweigeri 2023 [28]</b>	Opis pojedynczego przypadku	Pacjentka z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC1+) i ekspresją receptorów hormonalnych, wcześniej intensywnie leczona, w tym kilkoma liniami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej

\* jeżeli w badaniu było kilka kohort, to w analizie uwzględniono wyniki dla kohorty pacjentów z niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w zarejestrowanej dawce.

W badaniach o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych:

- PFS zostało oszacowane w jednym badaniu DAISY [15]-[20], i było liczbowo dłuższe w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (mediana: 6,7 miesiąca) niż bez ekspresji receptorów hormonalnych (mediana: 3,5 miesiąca);
- OS nie było możliwe do oszacowania, ze względu na zbyt krótkie okresy obserwacji w badaniach;
- ORR stanowiła główny punkt końcowy w większości badań; odsetek pacjentów z ORR był porównywalny w badaniach I/II fazy i wynosił od 33,3% w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] do 37,5% w badaniu DAISY [15]-[20], natomiast w badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej Bieth i wsp. 2023 [27], po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ORR uzyskało 61,1% pacjentów z HR+ i 50% pacjentów z HR-, co jest wartością zbliżoną do odnotowanej w badaniu Destiny-BREAST04;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana jedynie w badaniu DAISY [15]-[20] na 7,6 miesiąca;
- w badaniu DEBBRAH [24]-[26], w którym uczestniczyli pacjenci z przerzutami do mózgu, wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie według kryteriów RANO-BM uzyskano u 33% pacjentów;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana jedynie w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] na 2,6 miesiąca.

Pomimo, że uzyskane wyniki wydają się być gorsze od wyników badania RCT Destiny-BREAST04, to wynika to z faktu, że w omówionych powyżej badaniach I/II fazy uczestniczyli pacjenci bardziej obciążeni chorobą, wcześniej intensywniej leczeni, którzy nie tolerowali dostępnych standardowych opcji terapeutycznych i/lub u których wyczerpały się możliwości zastosowania standardowych opcji terapeutycznych.

W badaniach o niższej wiarygodności, stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z:

- częstością występowania zdarzeń niepożądanych [zaistniałych w trakcie leczenia] wahającą się od 86% w badaniu Bieth i wsp. 2023 [27] do 100% w badaniu DAISY [15]-[20];
- częstością występowania zdarzeń niepożądanych [zaistniałych w trakcie leczenia] o  $\geq 3$  stopniu nasilenia na poziomie 49,2% (raportowaną w jednym badaniu DAISY) [15]-[20];
- częstością występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] na poziomie od 0% do 8,4% w badaniu DEBBRAH [24]-[26], w większości niezwiązanych z zastosowanym leczeniem;
- częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc wahającą się od 4,8% w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] do 16,7% w badaniu DEBBRAH [24]-[26].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu należały: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie [21]-[23], [24]-[26], [27].

**Podsumowując, wyniki z zakresu skuteczności z badań o niższej wiarygodności dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych wieloma liniami terapii, wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznych z zastosowania wnioskowanej interwencji, w postaci między innymi obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy stabilizacji choroby.**

#### **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu**

Do najczęściej notowanych w trakcie stosowania trastuzumabu derukstekanu [54], [55], [56], [58]:

- działań niepożądanych należały: nudności, zmęczenie, wymioty, łysienie, neutropenia, zaparcia, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość i leukopenia [54], [55], [56], [58];
- działań niepożądanych stopnia nasilenia 3. lub 4. należały: neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, leukopenia, nudności, małopłytkowość, limfopenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, hipokaliemia, wymioty, biegunka, zmniejszenie

łaknienia, zapalenie płuc i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane zakończone zgonem, w tym z powodu śródmiąższowej choroby płuc u 1% chorych [54], [55], [56], [58].

Śródmiąższowa choroba płuc zalicza się do działań niepożądanych szczególnego zainteresowania obserwowanych podczas terapii trastuzumabem derukstekanem; działanie to notowano u 12% chorych w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była łagodna (tj. 1-2 stopnia nasilenia), zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,8% pacjentów. Innym działaniem niepożądanym szczególnego zainteresowania notowanym podczas terapii ocenianym lekiem jest obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca; to działanie niepożądane zaobserwowano u 3,9% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem z powodu różnych nowotworów litych; w większości przypadków cechowało się 1-3 stopniem nasilenia.

**Ogółem dostępne dane [54]-[61] wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej możliwych do opanowania, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, neutropenii czy dysfunkcji lewej komory serca. Niemniej jednak znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

#### Wyniki przeglądów systematycznych

**Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2, na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami [35]-[42].**

Punkty końcowe	Kluczowe wyniki i wnioski
<b>Skuteczność</b>	<p><b>Wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują na wysoką skuteczność kliniczną trastuzumabu derukstekanu</b>, stosowanego w leczeniu różnych nowotworów litych, w tym pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oraz w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z grupą kontrolną (chemioterapią) [36]-[37], [38], [40], [41];</li> <li>w subpopulacji z rakiem potrójnie ujemnym, z niską ekspresją HER2 – wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność względem sacytuzumabu gowitekanu w zakresie OS, PFS i ORR [34], co jest spójne z wynikami meta-analizy sieciowej i porównania pośredniego opisanego w opracowaniu dostarczonego przez Zamawiającego - Sloof i wsp. 2022 [29];</li> <li>w zakresie szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie [36]-[37], [41] czy wskaźnika kontroli choroby [38] w porównaniu z grupą kontrolną (chemioterapią).</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p>Wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu różnych nowotworów litych, w tym pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych, wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>porównywalnym profilem bezpieczeństwa w subpopulacji z HER2+ i niską ekspresją HER2 w zakresie częstością występowania obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) [35];</li> <li>relatywnie wysoką częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc – (u około 11,7%-13% pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi) [35], [40].</li> <li>najwyższym ryzykiem wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w zestawieniu z innymi koniugatami leków z przeciwciałami, w tym sacytuzumabem gowitekanem [39];</li> <li>lepszym profilem bezpieczeństwa w przypadku zastosowania dawki 5,4 mg w porównaniu z 6,4 mg w zakresie częstości występowania śródmiąższowej choroby płuc [35];</li> <li>w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi/różnymi nowotworami litymi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą: nudności, zmęczenie, łysienie, wymioty, obniżenie apetytu [40], [41], [42];</li> <li>istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:</li> </ul>

Punkty końcowe	Kluczowe wyniki i wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ anemii dowolnego stopnia nasilenia, nudności, wymiotów i zaparć dowolnego stopnia nasilenia, śródmiąższowej choroby płuc dowolnego stopnia nasilenia, względem grupy kontrolnej (chemioterapii) [36]-[37];</li> <li>○ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem względem grupy kontrolnej w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami [38];</li> <li>• brakiem istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko tego typu zdarzeń w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem [38].</li> </ul>

HER2+ pacjenci z rakiem HER2-dodatnim; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]; OS – przeżycie całkowite; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [35]-[47] są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność trastuzumabu derukstekanu w terapii pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania specyficznych działań niepożądanych ocenianej interwencji, takich jak śródmiąższowa choroba płuc.

#### **WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:**

**Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia trastuzumabem derukstekanem stanowi przełom w postrzeganiu i leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych, w zakresie możliwości uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie, osiągnięcia długotrwałego braku progresji choroby, co przekłada się na wydłużenie o ponad pół roku przeżycia całkowitego. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest relatywnie dobrze poznany, z uwagi na jej rejestrację w leczeniu różnych nowotworów litych. Stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się z wystąpieniem najczęściej możliwych do opanowania, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych; zalecane jest monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, neutropenii czy dysfunkcji lewej komory serca. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produktu leczniczego Enhertu®) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *HER2-low*), [REDACTED]

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® w ramach zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [150].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [148] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [152].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [148] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,



- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniu 9 października 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (tj. uwzględniono wszystkie opracowania, bez względu na datę publikacji).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA (o ile takie odnaleziono), przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano



indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 9 października 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację docelową pacjentów** - (ang. *population*) populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, którą stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego Programu lekowego B.9. FM [150];

- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podawanie trastuzumabu derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [54] i w proponowanym programie lekowym [150];
- **(C) komparator** - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:
  - w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa, (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu);
  - w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-):
    - główny komparator - sacytuzumab gowitekan;
    - dodatkowy komparator - standardowa chemioterapia jednolekowa (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu).
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
  - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);
  - uwzględniano badania przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów, ale dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych przeprowadzonych szerokiej populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, o ile wyodrębniono w nich wyniki dla subpopulacji z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2;
  - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
  - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
  - badania przeprowadzone na ludziach.

#### Kryteria włączenia opracowań wtórnych [przeглядów systematycznych]

- **(P) populacja pacjentów** (ang. *population*) - dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zmodyfikowanego Programu lekowego B.9. FM [150], przy czym dopuszczano włączenie przeglądów systematycznych uwzględniających szerszą populację pacjentów, tj. z różnymi nowotworami, o ile w analizie uwzględniono i omówiono wyniki kluczowych badań pierwotnych dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu;

- **(I) interwencja wnioskowana** (ang. *intervention*) - którą stanowi podawanie trastuzumabu derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [54] i w proponowanym programie lekowym [150];
- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*):
  - w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardowa chemioterapia (CTH) jednolekowa (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu);
  - w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-):
    - główny komparator - sacytuzumab gowitekan;
    - dodatkowy komparator - standardowa chemioterapia jednolekowa, tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu.

Dopuszczano do włączenia opracowania, w których uwzględniano jedynie badania jednoramienne dla trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanej populacji;

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
  - opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
  - meta-analizy lub raporty HTA;
  - badania w postaci pełnotekstowych publikacji, opublikowane do 5 lat wstecz (tj. od 2017 roku);
  - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
  - badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których trastuzumab derukstekan podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż wnioskowane, np. w leczeniu wczesnego raka piersi;
  - w których nie podano informacji na temat statusu ekspresji HER2 lub w badaniu uczestniczyli tylko pacjenci z rakiem HER2-dodatnim (tzn. HER2+) lub stanowili oni większość uczestników;
  - w leczeniu w innych nowotworów, bez wyodrębnienia danych dla raka piersi z niską ekspresją HER2;
  - w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi;
  - w populacji pacjentów poniżej 18. roku życia;
- dotyczące badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,

- przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
- przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
- oceniających efektywność kosztową,
- przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA),
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

W przypadku braku badań uwzględniających bezpośrednio porównania interwencji wnioskowanej ze zdefiniowanymi komparatorami, przeprowadzone zostanie przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów, które mogłyby być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego lub zestawienia wyników.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w szerszej od zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych (tj. w raku piersi ogółem – niezależnie od statusu HER2, raku żołądka czy niedrobnokomórkowym raku płuc). Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [148].

### 2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [148], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [186] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [186].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;

- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [186].

## 2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [148], [150]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [150].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w



oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [174].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [148]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.14. Tabele pomocnicze).

### **2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW**

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

### **2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ**

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:



- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
  - charakterystykę interwencji,
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
  - okres obserwacji,
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
    - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
    - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) -

liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [154].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

### **2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)**

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności

w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Dopuszczono odstępianie od przeprowadzenia własnej meta-analizy, w sytuacji, gdy zidentyfikowane zostaną aktualne przeglądy systematyczne z meta-analizami, spełniające kryteria włączenia do analizy.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) interencji wnioskowanej względem komparatorów, posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [168]-[172].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [169] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [171]-[173].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$   $E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$   $E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$   $E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$   $var(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

W sytuacji, gdy w jednym z ramion w badaniach wykorzystywanych do porównania pośredniego, w przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczano OR (ang. *odds ratio*; iloraz szans) metodą Peto. Z kolei w sytuacji, gdy w jednym z badan wykorzystanych do porównania pośredniego w obu grupach (badanej i kontrolnej) przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczono parametr RR z automatyczną korektą o wartość 0,5 w każdej z grup.

### **Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych**

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [153].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zapisami proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM [150] stanowią ogólnie dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

Rak gruczołu sutkowego (ICD-10: C50), potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [155], [156].

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, charakterystyką molekularną, stopniem ekspresji określonych receptorów, przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na określone metody leczenia [157], [156].

Klasyfikacji raka piersi dokonuje się na podstawie badania klinicznego i obrazowego (klasyfikacja kliniczna) oraz badania mikroskopowego (klasyfikacja patologiczna), które jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia terapii. Niemniej, klasyczna klasyfikacja morfologiczna nie oddaje w pełni

charakteru nowotworu w odniesieniu do możliwego przebiegu choroby (rokowania) oraz odpowiedzi na określone leczenie [156].

Tradycyjnie rozróżnia się raki piersi HER2-dodatnie i HER2-ujemne przy zastosowaniu dwóch metod:

- oceny ekspresji HER2 za pomocą testów immunohistochemicznych (IHC);
- amplifikacji genu HER2 za pomocą hybrydyzacji in situ (ISH), w tym fluorescencyjnej (FISH) [182], [159], [160].

Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją, guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH– uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 (wynikiem ISH+) są uznawane za guzy HER2-dodatnie [182].

**Niemniej jednak najnowsze badania wykazały, że na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+ [176]. Chociaż obecnie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub 2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obecnie nie ma formalnych definicji raków piersi o niskiej ekspresji HER2.**

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a 685 000 umiera z tego powodu [161]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków raka piersi [162]. Pomimo, że rak piersi występuje głównie u kobiet, notowane są sporadyczne przypadki tego nowotworu złośliwego u mężczyzn, stanowiące około 0,5–1% wszystkich zachorowań [161].

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce; z kolei u mężczyzn rak piersi stanowi 1% wszystkich nowotworów. W Polsce:

- w 2019 roku na raka piersi zachorowało 19 620 kobiet i 149 mężczyzn a w 2020 roku 17 511 kobiet i 113 mężczyzn [163], [164];
- na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [165], liczba żyjących pacjentów, u których postawiono rozpoznanie raka piersi (C50) z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w Polsce w 2022 roku wynosiła 229 702, co odpowiada chorobowości na poziomie 608 przypadków na 100 000 mieszkańców [165];
- rak piersi jest drugim rakiem pod względem śmiertelności w Polsce, zaraz po raku płuc [163], [164].

**Zarówno w Polsce, jak i w krajach europejskich, szczegółowe dane dotyczące zachorowalności oraz umieralności na raka piersi z niską ekspresją HER2 nie są dostępne,**

**podobnie jak raka piersi miejscowo zaawansowanego czy przerzutowego.** Można jednak założyć, iż praktycznie wszystkie zgony na raka piersi dotyczą zaawansowanego stadium. Szacuje się, że u około 5-6% chorych rak piersi ma rozsiały charakter już w momencie rozpoznania. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, który występuje u około 30-40% pacjentów, którzy pierwotnie byli leczeni we wczesnych stadiach. Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niska i wynosi 2-3 lata, a przeżycia 5-letnie obserwuje się u około 25% chorych. Z kolei, częstość występowania raków potrójnie ujemnych waha się od 12% do 19% ogółu złośliwych nowotworów nabłonkowych piersi, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi wynosi około 1 roku [166], [167].

Odsetek raków piersi z oceną IHC 1+ lub 2+, które można sklasyfikować jako raki o niskim poziomie ekspresji HER2 waha się od 35,2% do 68%, w zależności od badania [153].

**Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi, w tym populacji z niską ekspresją HER2, w przypadku której nie jest aktualnie refundowane żadne leczenie celowane, konieczne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii wydłużających przeżycie bez progresji choroby i z uwagi na przewlekły charakter choroby - zapewniających odpowiednią jakość życia pacjentek.**

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie trastuzumabu derukstekanu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [54] i w proponowanym programie lekowym [150].**

Produkt leczniczy Enhertu® powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu® (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyny [54].

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-, zgodnie z oceną przeprowadzoną przy pomocy urządzenia IVD z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu [54].

Zalecana dawka trastuzumabu derukstekanu w leczeniu raka piersi wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pod względem mechanizmu działania, trastuzumab derukstekan jest koniugatem leku z przeciwciałem (ADC). Przeciwciała stanowiące składnik leku jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu (DXd), inhibitora topoizomerazy I, związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji w górę w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu [54]. DXd jest wysoce przepuszczalny przez błonę, co umożliwia eliminację zarówno docelowych komórek nowotworowych, jak i otaczających je komórek nowotworowych, niezależnie od poziomu ich ekspresji HER2 [178]. Ponadto przeciwciała pośredniczy w cytotoxycznosci komórkowej zależnej od przeciwciał w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciała hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2 [54].

**(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne** stanowią we wnioskowanej populacji:

- w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) - standardową chemioterapię jednofarmakową (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu);
- w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-):
  - główny komparator - sacytuzumab gowitekan;
  - dodatkowy komparator - standardową chemioterapię jednofarmakową (tj. stosowanie kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu).



**Tabela 1. Argumenty za wykluczeniem/włączeniem poszczególnych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [153].**

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu
	<p>• udokumentowana niska ekspresja receptora HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych.</p>
Hormonoterapia	<p><b>Wykluczona</b> – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana. Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego, trastuzumab derukstekan w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych może być zastosowany tylko i wyłącznie [redacted]</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 mogą wynikać z nabytej odporności na takie leczenie lub z występowania przeciwwskazań związanych z np. stanem zdrowia/chorobami współistniejącymi.</p> <p>W przypadku raka bez ekspresji receptorów hormonalnych stosowanie hormonoterapii nie ma uzasadnienia klinicznego, co wyklucza tę terapię z roli komparatora.</p>
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib, tukatynib	<p><b>Wykluczone</b> – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana tj. z HER2+, definiowanej jako wynik 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH)</p>
Palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib lub alpelisyb	<p><b>Wykluczone</b> – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych niż wnioskowana. <b>Inhibitory</b> CDK4/6 refundowane w Polsce stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, zatem są lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonozależnych, z ekspresją receptorów hormonalnych.</p> <p>W proponowanym programie lekowym trastuzumab derukstekan [redacted]</p>
Talazoparyb, olaparyb	<p><b>Wykluczone</b> – są refundowane i rekomendowane przez wytyczne do stosowania specyficznym w populacji pacjentów z dziedzicznymi mutacjami w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, zatem w odmiennej populacji pacjentów niż docelowo trastuzumab derukstekan. Zastosowanie terapii ukierunkowanej na mutacje BRCA powinno poprzedzać zastosowanie innych nieukierunkowanych na te mutacje opcji w populacji pacjentów z TNBC lub z progresją podczas terapii endokrynej lub u których nie można zastosować terapii endokrynej. Diagnostyka w kierunku mutacji BRCA, zgodnie z wytycznymi, jest przeprowadzana z intencją podania leczenia ukierunkowanego na BRCA. Kierując pacjenta na tego typu diagnostykę zakłada się, że w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność mutacji BRCA, zastosowanie inhibitora PARP poprawi rokowanie.</p>
Pembrolizumab	<p>Wykluczony – jest refundowany w odmiennej populacji pacjentów (tj. na innym, wcześniejszym etapie leczenia – okołooperacyjnym, w I linii leczenia) tzn. <b>w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja terapii pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe)</b> po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu; ponadto <b>wymagane jest aby nowotwór miał ekspresję PD-L1</b>. Diagnostykę w kierunku PD-L1, zgodnie z wytycznymi, prowadzi się w celu podjęcia terapii pembrolizumabem.</p>
Chemioterapia dwulekowa (skojarzona)	<p><b>Wykluczone</b> – zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej preferowane jest <b>sekwencyjne stosowanie schematów jednolekowych (monoterapia) w</b></p>

Terapia	Przyczyna włączenia/wyłączenia z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu
	<b>porównaniu z terapią skojarzoną; chemioterapia złożona może być zastosowana u wybranych pacjentek z gwałtowną progresją choroby oraz zajęciem narządów trzewnych [153], [182], [160]</b>
<b>Antracykliny</b>	<b>Wykluczone</b> – u chorych, które otrzymały antracykliny w ramach chemioterapii adjuwantowej, można rozważyć ich ponowne zastosowanie (w ramach 1. linii leczenia stadium przerzutowego), jeżeli czas do nawrotu choroby <b>przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksanów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka</b> a w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [182]. Zatem zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej antracykliny zazwyczaj stosowane są w ramach chemioterapii okołoperacyjnej, a zatem na innym etapie leczenia niż trastuzumab derukstekan; ponadto jedną z subpopulacji w ramach wnioskowanego wskazania stanowią [redacted] co wyklucza możliwość ponownego zastosowania antracyklin/taksanów.
<b>Nab-paklitaksel, ewerolimus, bewacyzumab, erybulina</b>	<b>Wykluczone</b> – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Karboplatyna, cisplatyna</b>	<b>Wykluczone</b> – zalecane w specyficznej subpopulacji, niestanowiącej przedmiotu wniosku tj. głównie u chorych z mutacją <i>BRCA1/2</i> , leczonych wcześniej antracyklinami i/lub taksanami (uzupełniająco lub paliatywnie) pod warunkiem, że wcześniej ich nie stosowano [6], [153]
<b>Chemioterapia jednolekowa (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel)</b>	<b>Włączone</b> – w przypadku pacjentów z rakiem zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym, z ekspresją receptorów hormonalnych, <b>u których wystąpiła oporność na terapię endokrynną</b> (lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) lub w raku potrójnie ujemnym, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, standardem leczenia jest sekwencyjna ogólnoustrojowa chemioterapia jednym lekiem. <b>Ze względu na brak wyraźnej wyższości w wytycznych praktyki klinicznej nie zaleca się żadnej specyficznej chemioterapii</b> , ale najczęściej stosowane schematy obejmują antracykliny (doksorubicynę i doksorubicynę liposomalną), antymetabolity (kapecytabinę i gemcytabinę), inhibitory mikrotubul (winorelbina i erybulina) oraz taksany (paklitaksel, docetaksel) [182], [160]-[159], [153]. <b>Niemniej jednak opcje takie jak nab-paklitaksel, erybulina czy antracykliny wykluczone (por. wiersze powyżej)</b>
<b>Sacytuzumab gowitekan</b>	<b>Włączony</b> – jest refundowany w Polsce w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi (II lub III lub IV linia leczenia TNBC) – w stadium uogólnionym (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)), zatem lek ten będzie stanowił komparator dla trastuzumabu derukstekanu w subpopulacji pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych.

IHC – metoda immunohistochemiczna, ISH – hybrydyzacja *in situ*.

**Tabela 2. Finansowanie komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu w Polsce - na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2024 roku – na podstawie obwieszczenia obowiązującego od 1 kwietnia 2024 roku) [174].**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Sacituzumabum govitecanum	Trodelvy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1265.0, Sacytuzumab gowitekan	4644,00	4922,64	4922,64	Bezpłatny, w ramach programu lekowego
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,99	67,83	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg		149,04	157,98	135,66	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg		432,00	457,92	452,20	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg		63,99	67,83	67,83	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg		426,60	452,20	452,20	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg		59,40	62,96	62,96	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg		397,44	421,29	421,29	
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg		86,40	91,58	67,83	
	Ecansya, tabl. powl., 500 mg		576,00	610,56	452,20	
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinu m inj	21,60	22,90	22,90	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		108,00	114,48	114,48	
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1042.2, Vinorelbinu m p.o.	125,71	133,25	133,25	
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg		188,57	199,89	199,89	
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg		502,85	533,02	533,00	
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinu m inj	486,86	516,08	229,00	
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		2434,32	2580,38	1145,00	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1042.2, Vinorelbinu m p.o.	169,35	179,52	133,25	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg		254,03	269,27	199,88	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinu m inj	216,00	228,96	228,96	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		1080,00	1144,80	1144,80	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		32,40	34,34	22,90	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		162,00	171,72	114,50	
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,86	85,86	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml		17,82	18,89	18,89	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml		162,00	171,72	171,72	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		102,60	108,76	94,45	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		27,00	28,62	18,89	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml		205,20	217,51	188,89	
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	50,44	53,46	53,46	Bezpłatny, w ramach katalogu chemioterapii
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		67,39	71,43	71,43	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		25,38	26,90	20,61	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		135,00	143,10	143,10	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		108,00	114,48	68,69	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		145,80	154,55	103,03	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		32,40	34,34	20,61	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		324,00	343,44	206,06	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do		64,80	68,69	68,69	

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml					
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		25,38	26,90	20,61	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		145,80	154,55	154,55	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		259,20	274,75	274,75	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml		72,90	77,27	77,27	

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
  - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR);
  - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
  - czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) czy ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT (ang. *functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
  - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
  - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych;
  - zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$  stopnia;
  - trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych;
  - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
  - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

### 4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDACTED]).

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) oraz komparatorów, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2,** [REDACTED]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej</b>			
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie) vs chemioterapia wybrana przez lekarza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel lub nab-paklitaksel)	Bezpośrednie	Badanie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14]
<b>Randomizowane badania kliniczne dla komparatorów uwzględnione w porównaniu pośrednim</b>			
Dorośli pacjenci z przerzutowym, potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię, w tym subpopulacja z niską ekspresją HER2	Sacytuzumab gowitekan vs chemioterapia wybrana przez lekarza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina)	Bezpośrednie	Badanie ASCENT [31]-[33], uwzględnione w opracowaniu [29]-[30], dostarczone przez Zamawiającego
<b>Badania uzupełniające dla trastuzumabu derukstekanu</b>			
Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z różnym poziomem ekspresji HER2 (w tym kohorta z niską ekspresją HER2), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie) stosowany w 3 kohortach, wyodrębnionych ze względu na stopień	Bezpośrednie	Badanie DAISY (NCT04132960) [15]-[20]



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	ekspresji HER2		
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczeni.	W jednej z kilku kohort - trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie)	Bezpośrednie	Badanie Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]
Dorośli chorzy z nieoperacyjnym, zaawansowanym rakiem piersi, z wysoką lub niską ekspresją HER2, z zajęciem [przerzutami] ośrodkowego układu nerwowego, leczeni wcześniej terapiami przeciwnowotworowymi (kohorty wyodrębnione ze względu na status ekspresji HER2 i rodzaj przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego)	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie)	Bezpośrednie	Badanie DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]
Chore z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone chemioterapią	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie)	Badanie jednoramienne	Badanie Bieth i wsp. 2023 [27]
Pacjentka z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczona chemioterapią	Trastuzumab derukstekan (dawka jak w badaniu DestinyBREAST-04, co 3 tygodnie)	Opis przypadku	AI-Tweigeri 2023 [28]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu</b>			
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	<i>European Medicines Agency; EMA</i>	Trastuzumab derukstekan	ChPL Enhertu® [54], streszczenie EPAR [55], pełny raport EPAR [56], Plan Zarządzania Ryzykiem dla Enhertu® [57]
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		Ulotka dla Enhertu® [58]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		Raporty o działaniach niepożądanych [59]
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi	Badania nierandomizowane/analizy, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy z uwagi na populację, uwzględniające ocenę ważnych aspektów bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu, w rzeczywistej praktyce klinicznej	Terapie anti-HER2, w tym trastuzumab derukstekan	Waliany i wsp. 2023 [60] Ma i wsp. 2023 [61]
<b>Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>			
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, i brakiem ekspresji receptorów hormonalnych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię	Trastuzumab derukstekan vs sacytuzumab gowitekan		Sloof i wsp. 2022 [29] oparte na przeglądzie Fuhler i wsp. 2023 [30]
Pacjenci z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, w tym subpopulacja z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan vs różne opcje stosowane w ≥II linii leczenia, w tym sacytuzumab gowitekan		Schettini i wsp. 2022 [34]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Soares i wsp. 2023 [35]
Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
Pacjenci z różnymi przerzutowymi nowotworami litymi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan vs chemioterapia wybrana przez lekarza		Cai i wsp. 2023 [38]
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	Koniugaty leków z przeciwciałem, w tym trastuzumab derukstekan i sacytuzumab gowitekan		Zhu i wsp. 2023 [39]
Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Li i wsp. 2023 [40]
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Xu i wsp. 2022 [41]
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	Koniugaty leków z przeciwciałem, w tym trastuzumab derukstekan		Fu i wsp. 2023 [42]
<b>Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>			
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Indini i wsp. 2021 [43]
Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Abuhlewa i wsp. 2022 [44]
Pacjenci z rakiem piersi, w tym z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan, sacytuzumab gowitekan		Adams i wsp. 2021 [45]
Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, w tym z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Nguyen i wsp. 2021 [46]
Pacjenci z rakiem piersi, w tym z niską ekspresją HER2	Trastuzumab derukstekan		Bartsh 2020 [47]
<b>Badania nieopublikowane</b>			
Pacjenci z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 i HR+, u których wystąpiła progresja choroby w wyniku leczenia hormonalnego z powodu przerzutów	Trastuzumab derukstekan vs chemioterapia wybrana przez lekarza		DESTINY-Breast06 [48]-[50]
Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 lub brakiem ekspresji HER2, wcześniej leczenia	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg/kg co 3 tygodnie)		DESTINY-Breast15 [51]
Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z HER2+ lub niską ekspresją HER2, wcześniej leczenia	Trastuzumab derukstekan (zgodnie z dawkowaniem w ChPL)		PROVIDENCE [52]
Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej leczenia	Trastuzumab derukstekan (zgodnie z dawkowaniem w ChPL)		NCT05945732 [53]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; EPAR – ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14], oceniające efektywność kliniczną trastuzumabu derukstekanu, w bezpośrednim porównaniu do jednofarmakowej chemioterapii wybranej przez lekarza, w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od ekspresji receptorów hormonalnych (HR); w przypadku pacjentów z udokumentowaną ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) kryterium włączenia była udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią [1].

Niska ekspresja HER2 (ang. *HER2 low*) była definiowana jako wynik badania immunohistochemicznego (IHC) 1+ lub IHC 2+ z jednoczesnym brakiem amplifikacji genu HER2 w badaniu hybrydyzacji in situ (ISH-). Wyniki IHC dla ekspresji HER2 określono w drodze centralnego badania odpowiednich archiwalnych lub niedawno pobranych próbek z biopsji guza, przy użyciu eksperymentalnego testu IHC, systemu testowego VENTANA HER2/neu (4B5) IUO (tylko do użytku badawczego), zgodnie z dostosowanym algorytmem z wytycznych dotyczących testowania American Society of Clinical Oncology (ASCO) – College of American Pathologists z 2018 r. Próbki, które uzyskały centralną punktację HER2 IHC na poziomie 2+, poddano badaniu ISH przy użyciu badawczego systemu INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail IUO Assay [1], [9]. Odsetek próbek pobranych z guzów przerzutowych w stosunku do pobranych z pierwotnych zmian wynosiła 59% w porównaniu z 41% w przypadku wszystkich przesłanych próbek nowotworu i 65% w porównaniu z 35% w przypadku włączonych pacjentów. Spośród tych, dla których dostępne były dane, większość stanowiły próbki biopsyjne (995 [74%] w porównaniu z 344 [26%] z resekcji/wycięcia), które przesłano jako zarchiwizowane tkanki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (1183 [88%] w porównaniu z 157 [12%] świeżo pobranymi próbkami) [9].

W okresie od grudnia 2018 roku do grudnia 2021 roku, łącznie 557 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 2:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano trastuzumab derukstekanu, dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie; N=373;
- grupy kontrolnej, w której stosowano chemioterapię jednofarmakową wybraną przez lekarza, spośród

5 opcji: erybuliny, kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu lub nab-paklitakselu, N=184 [1].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby, utraty z okresu obserwacji, wycofania zgody lub zgonu, w zależności co wystąpiło jako pierwsze. Pacjenci byli poddani obserwacji aż do śmierci, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zamknięcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Mediana czasu leczenia w momencie pierwotnej analizy danych 11 stycznia 2022 roku wynosiła 8,2 miesiąca (zakres: 0,2 do 33,3) w grupie badanej i 3,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 17,6) w grupie kontrolnej, natomiast mediana czasu obserwacji - 18,4 miesiąca (95% CI: 17,7 to 18,9) [1], [6].

Spośród 373 pacjentów losowo przydzielonych do grupy badanej leczonej trastuzumabem derukstekanem i 184 pacjentów zrandomizowanych do chemioterapii wybranej przez lekarza, odpowiednio 331 (88,7%) i 163 (88,6%) stanowiło kohortę z HR+. W grupie stosującej chemioterapię 511% pacjentów otrzymało erybulinę, 20,1% kapecytabinę, 10,3% nab-paklitaksel, 10,3% gemcytabinę a 8,2% paklitaksel. Ogółem, odsetek pacjentów stosujących wcześniej antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym wynosił 46,3%, a we wskazaniu miejscowo zaawansowanym i (lub) przerzutowym wynosił 19,4%. Mediana wynosiła 3 wcześniejsze linie ogólnoustrojowego leczenia przerzutów (zakres: 1 do 9), przy czym 57,6 pacjentów otrzymało wcześniej 1 schemat chemioterapii, 40,9% 2 schematy, a u 3,9% pacjentów wykazano wczesną progresję (progresja w leczeniu neo/adjuwantowym). Wśród pacjentów z HR-dodatnim statusem mediana wcześniejszych linii terapii hormonalnych wynosiła 2 (zakres: 0 do 9), a 70% otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorem CDK4/6. **Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów na początku badania była podobna w obu grupach badawczych [1].**

**Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji** (ang. *progression-free survival*; PFS) definiowany jako czas od randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszej obiektywnej dokumentacji radiologicznej progresji choroby w zamaskowanej, niezależnej, centralnej ocenie (ang. *blinded independent central review*; BICR) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie mRECIST (wersji 1.1) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+). Dodatkowo analizę PFS przeprowadzono również w populacji ogólnej (tj. wszystkich pacjentów) i subpopulacji pacjentów z HR-. Pacjenci, którzy żyli i nie posiadali obiektywnej dokumentacji (radiograficznej) postępu choroby do daty granicznej zbierania danych do analizy PFS, byli ocenzeni w dniu ostatniej oceny guza [1].

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania DESTINY-Breast04 [1]-[14] przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14].**

Opis metodyki badania	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie eksperymentalne, III fazy, otwarte, wielośrodkowe, z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją), z grupami równoległymi, (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ).
<b>Populacja</b>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- potwierdzony w badaniu patologicznym rak piersi: nieresekcyjny lub przerzutowy, z niską ekspresją HER2, zdefiniowaną jako wynik IHC2+/ISH- lub IHC1+ (ISH- lub nietestowany), zgodnie z kryteriami American Society of Clinical Oncology (ASCO), w ocenie centralnego laboratorium;</li> <li>- rak piersi HR+ lub HR- (po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+), co miało na celu odzwierciedlenie rzeczywistej proporcji pacjentów z HR+ i HR-];</li> <li>- udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią;</li> <li>- w przypadku HR+ pacjenci leczeni lub nieleczeni CDK4/6 (po włączeniu około 240 pacjentów z HR+, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem CDK4/6, dalsza rekrutacja pacjentów HR+ była ograniczona do pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem CDK4/6);</li> <li>- pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 i co najwyżej 2 liniami chemioterapii z powodu przerzutów (jeżeli nawrót wystąpił w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii uzupełniającej, leczenie uzupełniające liczono jako 1 linia chemioterapii); <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci nieleczeni wcześniej terapiami anty-HER2;</li> </ul> </li> <li>- udokumentowana radiologiczna progresja choroby (w czasie lub po ostatniej terapii);</li> <li>- obecność co najmniej 1 zmiany mierzalnej na podstawie tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST) wersja 1.1;</li> <li>- odpowiednia czynność wątroby i nerek.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 15.4).</p>
<b>Grupa badana</b>	Trastuzumab derukstekan, podawany dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie, N=373.  Dawkowanie i schemat leczenia zgodny z ChPL Enhertu® [54]
<b>Grupa kontrolna</b>	Chemioterapia jednolekowa, wybrana przez lekarza (erybulina, kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel lub nab-paklitaksel), N=184 dawkowanie zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [182]).
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	<u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, utraty z okresu obserwacji, wycofania zgody lub zgonu, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.  <u>Okres obserwacji:</u> do śmierci, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zamknięcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
<b>Osoby, które przerwały terapię</b>	<u>W momencie pierwotnej analizy danych w styczniu 2022 roku:</u> - w grupie badanej 15,6% chorych kontynuowało terapię a 84,4% chorych przerwało terapię (głównie z powodu progresji choroby); - w grupie kontrolnej 1,7% kontynuowało terapię a 98,3% przerwało terapię (głównie z powodu progresji choroby).
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Czas przeżycia wolny od progresji; PFS</b>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Czas od randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszej obiektywnej dokumentacji radiologicznej progresji choroby w zamaskowanej, niezależnej, centralnej ocenie (ang. <i>blinded independent central review</i>; BICR) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie mRECIST (wersji 1.1) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+). Dodatkowo analiza w populacji ogólnej pacjentów.</p> <p>Analizy wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji w ocenie badacza i subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i wynikające z przebiegu choroby.</li> </ul>
<b>Czas przeżycia całkowitego; OS</b>	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Opis metodyki badania	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Odpowiedź na leczenie oceniana przez BICR i badacza, na podstawie kryteriów mRECIST 1.1, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>- poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita, częściowa, stabilizacja, progresja);</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby - odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby)</li> </ul>
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie</b>	Czas od daty pierwszej dokumentacji dotyczącej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do daty pierwszej dokumentacji dotyczącej progresji choroby, na podstawie oceny BICR i badacza, lub zgonu. Czas trwania odpowiedzi mierzony był wyłącznie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.
<b>Pozostałe:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- punkty końcowe z zakresu ekonomiki;</li> <li>- ocena biomarkerów odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- ocena zależności ekspozycja-odpowiedź na leczenie pod kątem punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Jakość życia (HRQoL) i ocena objawów związanych z chorobą</b>	Ocenę wpływu objawów raka piersi na jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-BR45 i EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) oraz EQ-5D-5L.
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 5.0. Potencjalne przypadki śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc zostały ocenione przez niezależną komisję orzekającą.
Metodyka oceny punktów końcowych	
<p style="text-align: center;"><b>Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT).</b>  <b>Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</b></p> <p>W pierwotnej analizie skuteczności porównano przeżycie wolne od progresji choroby w kohorcie z HR+ pomiędzy dwiema grupami badawczymi za pomocą stratyfikowanego testu log-rank, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05. Ostateczną analizę PFS przeprowadzono po tym, jak u około 318 pacjentów doszło do progresji choroby lub zgonu w kohorcie z HR+; taka liczba zdarzeń zapewniłaby moc 90%, przy założeniu współczynnika ryzyka wynoszącego 0,68 i dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,05. Zaplanowano przeprowadzenie grupowych testów sekwencyjnych przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank w celu porównania całkowitego czasu przeżycia między grupami badawczymi, pod warunkiem, że przewaga w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji była znacząca w kohorcie z HR+ i wśród wszystkich pacjentów. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności (CI) dla PFS i całkowitego przeżycia oszacowano za pomocą stratyfikowanej analizy regresji Cox'a.</p>	

EORTC – ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-C30 – (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items*) 30-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia, opracowany przez EORTC; EORTC QLQ-B45 (BR23) – (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer 23*) 23-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia u chorych z rakiem piersi, opracowany przez EORTC; EQ-5D-5L – (ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index*) 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia; mRECIST – zmodyfikowane kryteria do oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]; OS – przeżycie całkowite,

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1]-[2] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [3]-[12] i rejestrów badań klinicznych [13]-[14].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.13.



## 5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej z pierwotnej analizy danych przeprowadzonej w styczniu 2022 roku [1].

### Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS)

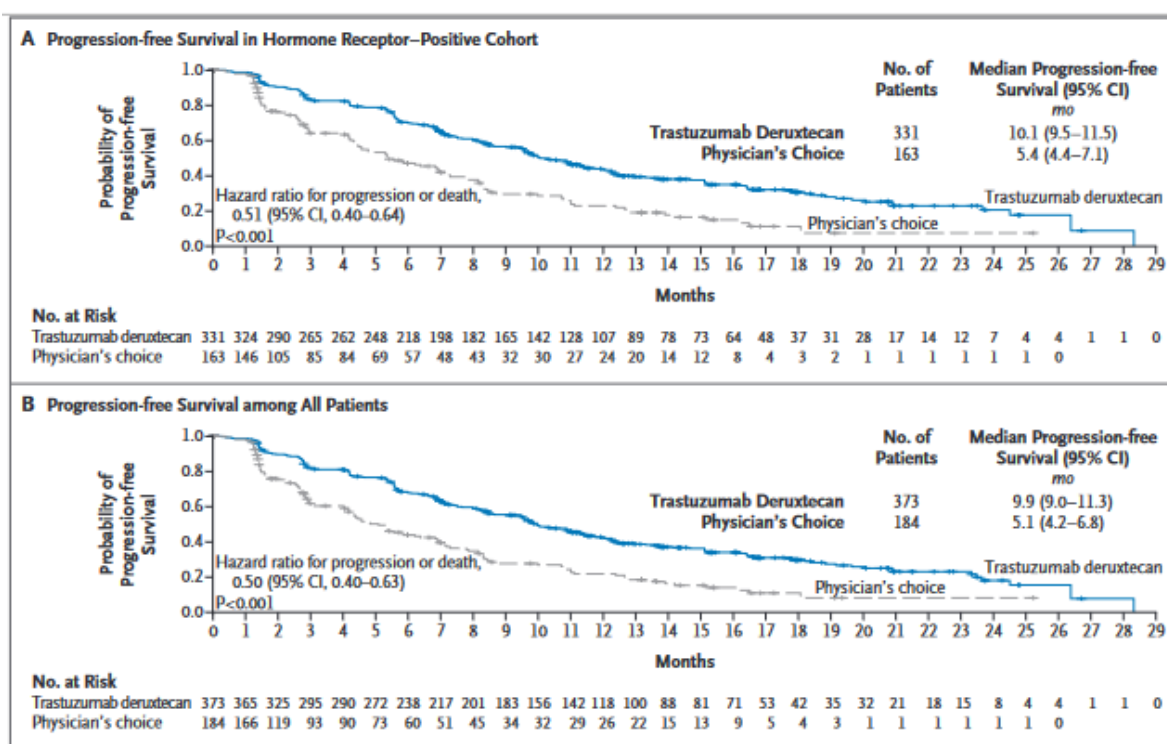
Tabela 5. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] *	Wartość p
<b>Subpopulacja z HR+</b>					
Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie BICR, mediana [95% CI] (miesiące) – pierwszorzędowy punkt końcowy	Styczeń 2022 [1], [2], [6], [13], [14] (dojrzałość danych 64% w grupie badanej i 67% w kontrolnej)	10,1 [9,5; 11,5], N=331	5,4 [4,4; 7,1], N=163	0,51 [0,40; 0,64]	<0,001*
Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie badacza, mediana [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [13], [14]	9,6 [8,4; 10,0], N=331	4,2 [3,4; 4,9], N=163	bd	bd
<b>Populacja ogólna (HR+ i HR-)</b>					
Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie BICR, mediana [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [1], [2], [6], [13], [14]	9,9 [9,0; 11,3], N=373	5,1 [4,2; 6,8], N=184	0,50 [0,40; 0,63]	<0,001*
Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie badacza, mediana [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [13], [14]	8,8 [8,6; 9,8], N=373	4,2 [3,0; 4,5], N=184	bd	bd
<b>Subpopulacja z HR-</b>					
Czas do progresji choroby lub zgonu w ocenie BICR, mediana [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [1], [6]	8,5 [4,3; 11,7], N=40	2,9 [1,4; 5,1], N=18	0,46 [0,24; 0,89] #	Nie określono w referencji <0,05^

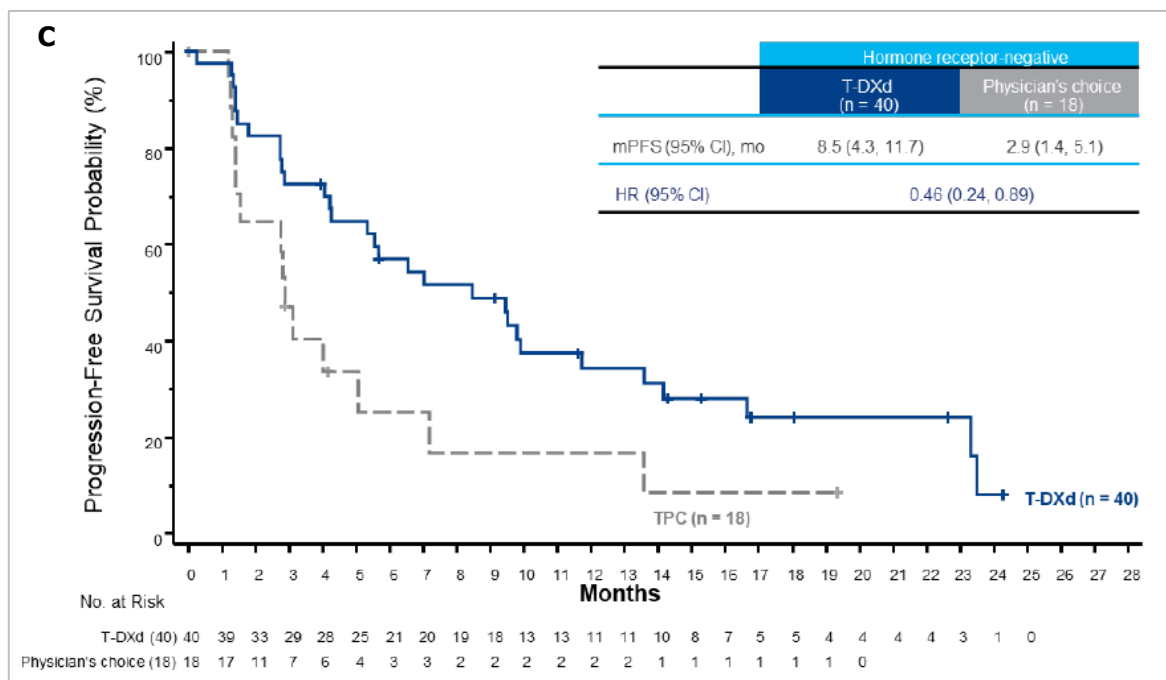
\* dane przedstawione w referencji. BICR - zaślepiena, niezależna, centralna ocena; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI. # - w referencji [6] podano, że HR=0,45 [95% CI: 0,23; 0,87], p=0,0135; HR+ pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych; HR- pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych; bd – brak danych.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z **istotną statystycznie (p<0,05)**:

- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 49% w subpopulacji z HR+ (wydłużenie mediany PFS o 4,7 miesiąca);
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 50% w populacji ogólnej (wydłużenie mediany PFS o 4,8 miesiąca);
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 54% w subpopulacji z HR- (wydłużenie mediany PFS o 5,6 miesiąca), nawet pomimo niewielkiej liczebności tej subpopulacji.



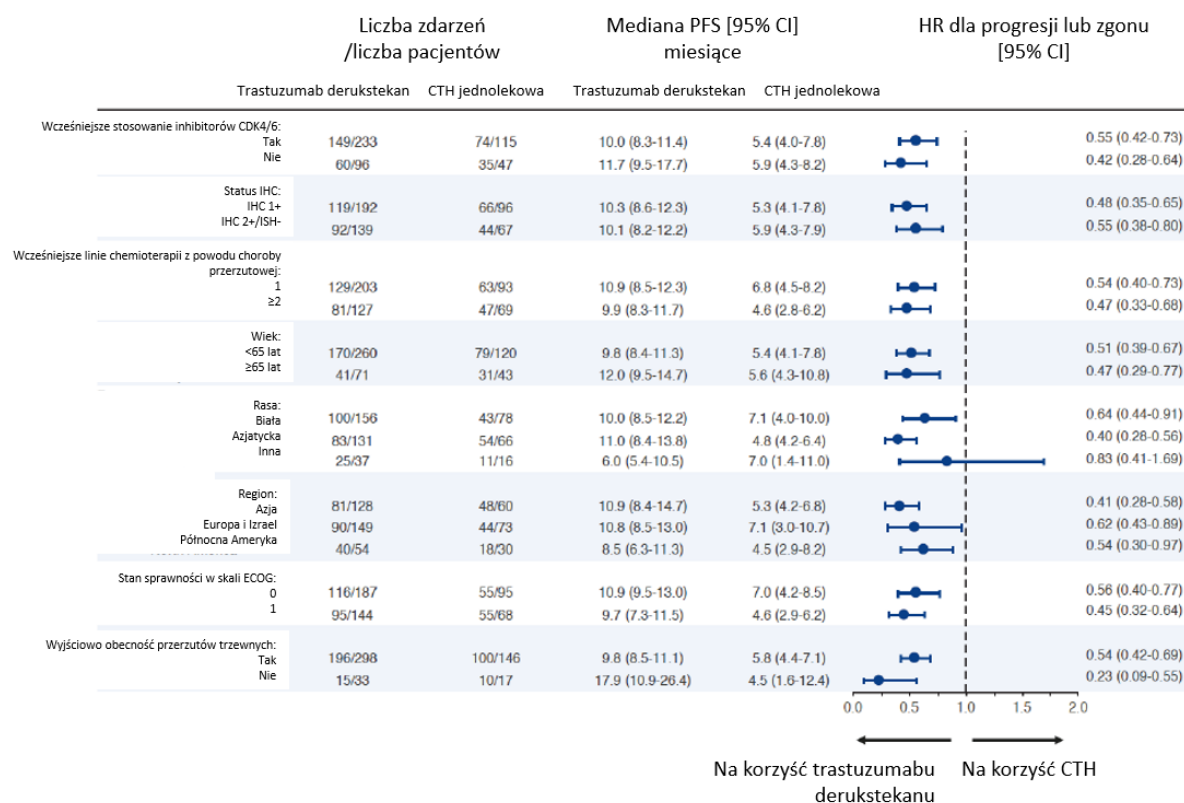




**Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] w populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (A), wszystkich pacjentów (B), bez ekspresji receptorów hormonalnych (C) z badania DESTINY-Breast04 [1].**

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (Rysunek 1) wyraźna i trwała separacja krzywych Kaplana-Meiera dla trastuzumabu derukstekanu i chemioterapii z wyboru lekarza była obserwowana już od drugiego miesiąca terapii, we wszystkich subpopulacjach, niezależnie od statusu receptorów hormonalnych.

## Analiza PFS w podgrupach



**Rysunek 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] w podgrupach pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) z badania DESTINY-Breast04 [1]. IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH- – hybrydyzacja *in situ*.**

Istotna przewaga stosowania trastuzumabu derukstekanu nad jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] była obserwowana we wszystkich subpopulacjach pacjentów, z rakiem piersi HR+:

- niezależnie od wcześniejszego stosowania bądź nie inhibitorów CDK4/6;
- statusu niskiej ekspresji HER2 (tj. zarówno IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-);
- liczby wcześniejszych linii chemioterapii z powodu choroby przerzutowej (zarówno 1 linii jak i ≥2);
- wieku (zarówno <65 lat jak i ≥65 lat);
- rasy (zarówno białej jak i azjatyckiej);
- regionu (zarówno Azji, jak i Europy i Izraela czy Ameryki Północnej);
- stanu sprawności w skali ECOG (zarówno 0 jak i 1);
- wyjściowej obecności lub nie przerzutów do narządów trzewnych.

## Przeżycie całkowite (OS)

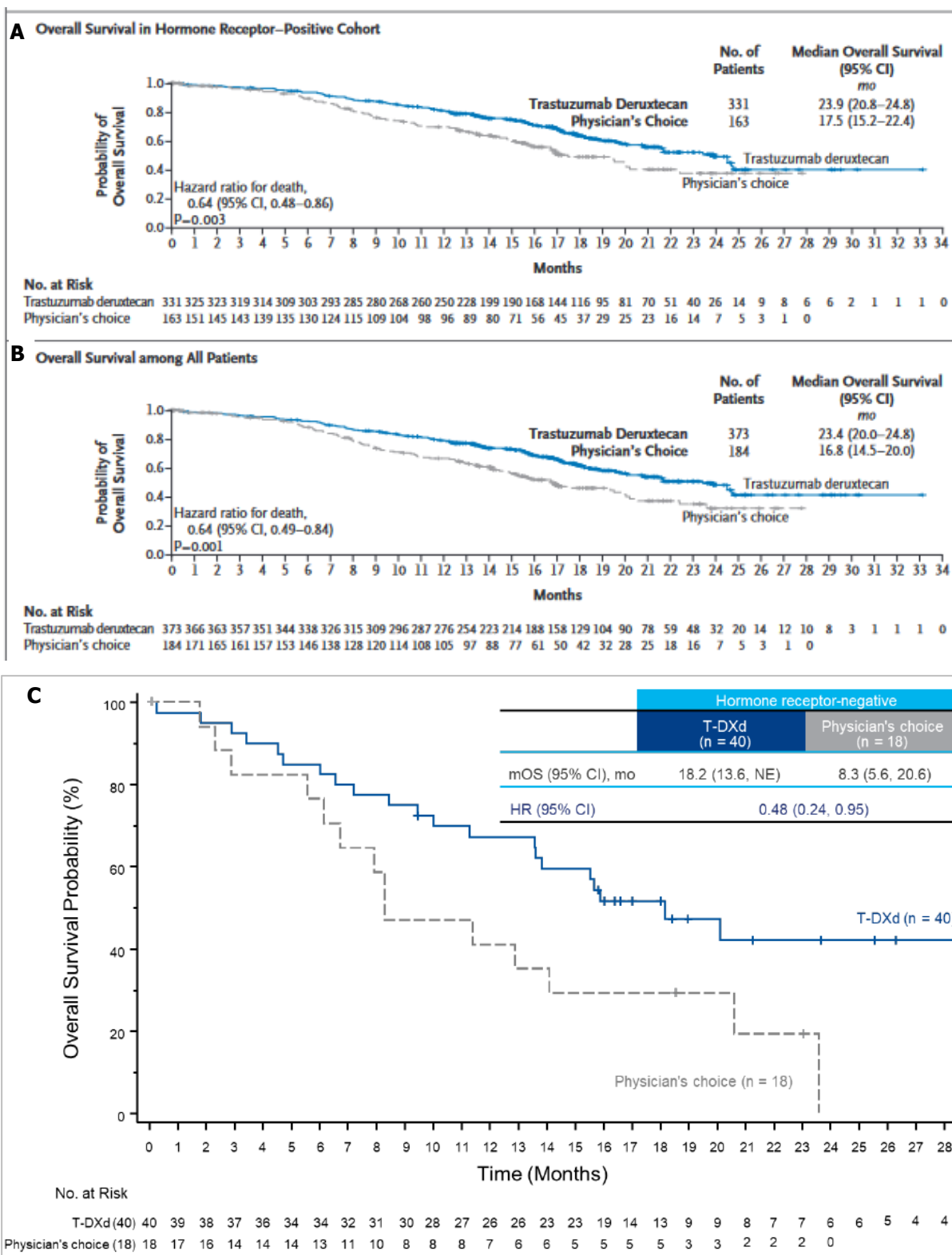
**Tabela 6. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – przeżycie całkowite (OS).**

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] *	Wartość p
<b>Subpopulacja z HR+</b>					
<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [1], [2], [6], [13], [14] (dojrzałość 38% w grupie badanej i 45% w grupie kontrolnej)	23,9 [20,8; 24,8], N=331	17,5 [15,2; 22,4], N=163	0,64 [0,48; 0,86]	<b>0,003*</b>
<b>Populacja ogólna (HR+ i HR-)</b>					
<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [1], [2], [6], [13], [14]	23,4 [20,0; 24,8], N=373	16,8 [14,5; 20,0], N=184	0,64 [0,49; 0,84]	<b>0,001*</b>
<b>Subpopulacja z HR-</b>					
<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [1], [6]	18,2 [13,6; niemożliwe do oszacowania], N=40	8,3 [5,6; 20,6], N=18	0,48 [0,24; 0,95] #	Nie określono w referencji <b>&lt;0,05^</b>

\* dane przedstawione w referencji (wartości p przekroczyły granicę wynoszącą 0,0075 w obu subpopulacjach, w czasie pierwotnej analizy). ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI. # w referencji [6] podano, że HR=0,63 [95% CI: 0,32; 1,23], p=0,1732; HR+ pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych, HR- pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- redukcją ryzyka zgonu o 36% w subpopulacji z HR+ (wydłużenie mediany OS o 6,4 miesiąca);
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 36% w populacji ogólnej (wydłużenie mediany OS o 6,6 miesiąca);
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w subpopulacji z HR- (wydłużenie mediany OS o 9,9 miesiąca), nawet pomimo niewielkiej liczebności tej subpopulacji.



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (A), wszystkich pacjentów (B), bez ekspresji receptorów hormonalnych (C) z badania DESTINY-Breast04 [1].

W przypadku przeżycia całkowitego (Rysunek 2) wyraźna i trwała separacja krzywych Kaplana-Meiera dla trastuzumabu derukstekanu i chemioterapii wybranej przez lekarza była obserwowana od około 5 miesiąca terapii.

Ogółem, 149/373 pacjentów w grupie badanej i 90/184 w grupie kontrolnej zmarło w momencie oceny [RR=0,82, 95% CI: 0,68; 0,99, p<0,05, NNT=12, 95% CI: 6; 459], a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść trastuzumabu derukstekanu.

### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami mRECIST, wersji 1.1. Potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby. Korzyść kliniczną definiowano jako odpowiedź całkowitą, częściową i ponad 6 miesięczną stabilizację choroby, w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie (BICR) [1].

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – dychotomiczne punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie [w ocenie BICR, chyba, że zaznaczono inaczej].**

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	RB/RR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>Subpopulacja z HR+</b>						
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI]</b>	Styczeń 2022 [1], [2], [13], [14]	175 (52,6%) [47; 58], N=333	27 (16,3%) [11; 22,8], N=166	RB=3,23 [2,28; 4,66]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=3 [3; 4]</b>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)</b>		12 (3,6%), N=333	1 (0,6%), N=166	RB=5,98 [1,02; 35,76]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=34 [18; 2117]</b>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)</b>		164 (49,2%), N=333	26 (15,7%), N=166	RB=3,14 [2,20; 4,58]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=3 [3; 4]</b>
<b>Stabilizacja choroby, n (%)</b>		117 (35,1%), N=333	83 (50%), N=166	RB=0,70 [0,57; 0,87]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=6 [4; 17]</b>
<b>Progresja choroby, n (%)</b>		26 (7,8%), N=333	35 (21,1%), N=166	RR=0,37 [0,23; 0,59]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=8 [5; 15]</b>
<b>Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)</b>		14 (4,2%), N=333	21 (12,7%), N=166	RR=0,33 [0,18; 0,63]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=12 [7; 29]</b>
<b>Wskaźnik kontroli choroby, n (%)</b>		293 (88%), N=333	110 (66,3%), N=166	RB=1,33 [1,19; 1,51]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=5 [4; 8]</b>

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	RB/RR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
Korzyść kliniczna, n (%)		237 (71,2%), N=333	57 (34,3%), N=166	RB=2,07 [1,68; 2,61]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, n	Styczeń 2022 [13], [14]	168, N=333	30, N=166	RB=2,79 [2,01; 3,95]	<0,05	NNT=4 [3; 5]
<b>Populacja ogólna (HR+ i HR-)</b>						
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [1], [2], [13]	195 (52,3%) [47,1; 57,4], N=373	30 (16,3%) [11,3; 22,5], N=184	RB=3,21 [2,31; 4,54]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		13 (3,5%), N=373	2 (1,1%), N=184	RB=3,21 [0,82; 12,65]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		183 (49,1%), N=373	28 (15,2%), N=184	RB=3,22 [2,28; 4,63]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Stabilizacja choroby, n (%)		129 (34,6%), N=373	91 (49,5%), N=184	RB=0,70 [0,57; 0,86]	<0,05	NNH=6 [4; 16]
Progresja choroby, n (%)		31 (8,3%), N=373	41 (22,3%), N=184	RR=0,37 [0,24; 0,57]	<0,05	NNT=8 [5; 13]
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)		17 (4,6%), N=373	22 (12%), N=184	RR=0,38 [0,21; 0,69]	<0,05	NNT=14 [8; 37]
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)		325 (87,1%), N=373	121 (65,8%), N=184	RB=1,32 [1,19; 1,49]	<0,05	NNT=5 [4; 8]
Korzyść kliniczna, n (%)		262 (70,2%), N=373	62 (33,7%), N=184	RB=2,08 [1,70; 2,60]	<0,05	NNT=3 [3; 4]
Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, n		Styczeń 2022 [13], [14]	193, N=373	31, N=184	RB=3,07 [2,22; 4,32]	<0,05
<b>Subpopulacja z HR-</b>						
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [1]	20 (50%) [33,8; 66,2], N=40	3 (16,7%) [3,6; 41,4], N=18	RB=3,00 [1,18; 8,87]	<0,05	NNT=3 [2; 16]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		1 (2,5%), N=40	1 (5,6%), N=18	RB=0,45 [0,05; 4,21]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		19 (47,5%), N=40	2 (11,1%), N=18	RB=4,28 [1,36; 15,78]	<0,05	NNT=3 [2; 10]
Stabilizacja choroby, n (%)		12 (30%), N=40	8 (44,4%), N=18	RB=0,68 [0,35; 1,40]	>0,05	-

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	RB/RR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>Progresja choroby, n (%)</b>		5 (12,5%), N=40	6 (33,3%), N=18	RR=0,38 [0,14; 1,04]	>0,05	-
<b>Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny, n (%)</b>		3 (7,5%), N=40	1 (5,6%), N=18	RR=1,35 [0,21; 9,20]	>0,05	-
<b>Wskaźnik kontroli choroby, n (%)</b>		32 (80%), N=40	11 (61,1%), N=18	RB=1,31 [0,93; 2,11]	>0,05	-
<b>Korzyść kliniczna, n (%)</b>		25 (62,5%), N=40	5 (27,8%), N=18	RB=2,25 [1,15; 5,15]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=3 [2; 15]</b>

\* dane przedstawione w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. HR+ pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych, HR- pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNT=3), jak i w populacji ogólnej (NNT=3);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNT=34);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNT=3) jak i w populacji ogólnej (NNT=3);
- mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania stabilizacji choroby zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNH=6) jak i w populacji ogólnej (NNT=6);
- niższym ryzykiem progresji choroby [brakiem odpowiedzi na leczenie] zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNT=8) jak i w populacji ogólnej (NNT=8);
- niższym ryzykiem braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNT=12) jak i w populacji ogólnej (NNT=14);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli choroby zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNH=5) jak i w populacji ogólnej (NNT=5);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej zarówno w subpopulacji pacjentów z HR+ (NNH=3) jak i w populacji ogólnej (NNT=4);

w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej chorych w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.



W przypadku subpopulacji pacjentów z HR- stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (NNT=3);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNT=3);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej (NNT=3).

W przypadku pozostałych kategorii związanych z oceną odpowiedzi na leczenie, tj. całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby, braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynikało najprawdopodobniej z niskiej liczebności pacjentów z HR-; niemniej jednak w przypadku pozytywnych punktów końcowych widoczny był trend na korzyść trastuzumabu derukstekanu, analogiczny jak w przypadku subpopulacji HR+ czy populacji ogólnej.

Ocena punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie, przeprowadzona przez BICR była zasadniczo zbieżna z oceną przeprowadzoną przez badacza [13], [14].

**Tabela 8. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – punkty końcowe ciągłe (typu „czas do zdarzenia”) związane z odpowiedzią na leczenie [w odniesieniu do pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie].**

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Subpopulacja z HR+</b>					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR, mediana [95% CI] [miesiące]	Styczeń 2022 [1], [2], [13], [14]	10,7 [8,5; 13,7]	6,8 [6,5; 9,9]	bd	bd
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR, mediana [miesiące]		2,76	2,73	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, mediana [95% CI] [miesiące]	Styczeń 2022 [13], [14]	8,3 [7,1; 11,1]	5,6 [3,6; 6,8]	bd	bd
<b>Populacja ogólna (HR+ i HR-)</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie BICR, n (%) [95% CI] (miesiące)	Styczeń 2022 [1], [2], [13], [14]	10,7 [8,5; 13,2]	6,8 [6,0; 9,9]	bd	bd
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR, mediana [miesiące]		2,73	2,22	bd	bd



Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, mediana [95% CI] [miesiące]</b>	Styczeń 2022 [13], [14]	8,3 [7,0; 9,9]	5,6 [3,7; 6,6]	bd	bd
<b>Subpopulacja z HR-</b>					
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [1]	8,6	4,9	bd	bd
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące]</b>		1,51	1,41	bd	bd

\* dane przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI. HR+ pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych, HR- pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych. bd – brak danych.

Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie był liczbowo dłuższy w grupie pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza, zarówno w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i HR+, HR- oraz w populacji ogólnej. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był porównywalny w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych subpopulacjach.

### Ocena jakości życia i objawów związanych z chorobą

Wyniki raportowane przez pacjentów zostały zebrane i zmierzone w określonych punktach czasowych przy użyciu kwestionariuszy *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL* (EORTC QLQ) -C30, specyficznego dla raka piersi kwestionariusza EORTC QLQ-BR45 (ocenionego jako EORTC QLQ-BR23) i wizualnej skali analogowej (VAS) w ramach 5-stopniowego, 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D-5L). Oceniono zmianę w stosunku do stanu wyjściowego (CFB) i czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia (TDD). Pogorszenie definiowano jako obniżenie wyniku o  $\geq 10$  punktów. Główną zmienną będącą przedmiotem zainteresowania był globalny stan zdrowia (GHS)/wynik QoL w QLQ-C30 [4], [11].

W grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem (N=406) i chemioterapią wybraną przez lekarza (N=202) (mediana czasu trwania leczenia w analizie bezpieczeństwa: 11,3 vs 4,5 miesiący) odsetek wypełnionych kwestionariuszy wynosił >92% na początku badania, >76% w cyklach leczenia 3-29 i >80% w cyklach 2-27. Wyjściowy wynik GHS wynosił 36,3 dla grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem i 37,8 dla grupy kontrolnej. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie GHS/jakości życia pozostała stabilna (w granicach  $\pm 10$  punktów) aż do 27. i 39. cyklu leczenia dla grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem a także 13. i 21. cyklu dla grupy stosującej chemioterapię z wyboru lekarza, po czym liczba pacjentów poddanych leczeniu nie miała znaczącego charakteru (tj. była niska; N<10%) [4], [11].

**Tabela 9. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – punkty końcowe związane z jakością życia związaną ze zdrowiem [4], [11].**

Punkt końcowy	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] ^	Wartość p*
<b>Do 39 cyklu leczenia w grupie badanej i do 21 cyklu w grupie kontrolnej [4]</b>				
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla GSH/QoL w kwestionariuszu QLQ-C30	14,1	5,9	0,56 [0,44; 0,71]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu QLQ-C30	18,7	6,8	0,46 [0,36; 0,60]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej bólu w kwestionariuszu QLQ-C30	18,7	5,8	0,38 [0,29; 0,49]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej nudności/wymiotów w kwestionariuszu QLQ-C30	5,7	6,1	1,09 [0,86; 1,39]	>0,05
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w podskali dla objawów w kwestionariuszu QLQ-BR23	18,3	8,8	0,57 [0,44; 0,75]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Do 27 cyklu leczenia w grupie badanej i do 13 cyklu w grupie kontrolnej [11]</b>				
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla GSH/QoL w kwestionariuszu QLQ-C30	7,6	5,1	0,71 [0,56; 0,92]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu QLQ-C30	bd	bd	0,54 [0,52; 0,70]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] dla podskali dotyczącej bólu w kwestionariuszu QLQ-C30	bd	bd	0,51 [0,39; 0,65]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia, mediana [miesiące] w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS	8,8	4,7	0,70 [0,54; 0,91]	<b>&lt;0,05</b>
Czas do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w podskali dla objawów w kwestionariuszu QLQ-BR23	9,8	5,4	0,67 [0,50; 0,88]	<b>&lt;0,05</b>

^wartość podana w referencji; \*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI, podanego w referencji. GSH/QoL - globalny stan zdrowia (GHS)/wynik QoL w kwestionariuszu QLQ-C30; QLQ-BR23, specyficzny dla raka piersi kwestionariusz - European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR45 (oceniony jako EORTC QLQ-BR23); VAS – wizualna skala analogowa.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia mierzonej jako globalny stan zdrowia (GHS)/wynik jakości życia w kwestionariuszu QLQ-C30;
- dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz nasilenia bólu ocenianych w odpowiedniej subskali kwestionariusza QLQ-C30;
- dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w zakresie objawów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-BR23;
- dłuższą medianą czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia ocenianego w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie czasu do ostatecznego pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do nasilenia nudności/wymiotów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-C30.

Powyższe dane wskazują, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu do komparatora wiązało się z możliwością dłuższego utrzymania stabilnej jakości życia związanej ze zdrowiem i wydłużeniem czasu do pogorszenia stanu zdrowia.

### **Dodatkowe analizy**

W abstrakcie [3] dokonano analizy wyników z zakresu skuteczności klinicznej trastuzumabu derukstekanu w zależności od stopnia ekspresji receptorów estrogenowych w badaniu immunohistochemicznym (IHC), tj. w subpopulacji z zupełnym brakiem ekspresji receptorów estrogenowych (ekspresja w badaniu IHC=0%; N=58) i subpopulacji z niską ekspresją na poziomie 1-10% (N=52).

**Tabela 10. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [3].**

Punkt końcowy	Moment odjęcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p*
<b>Subpopulacja z ekspresją ER wynoszącą 0% w badaniu IHC</b>					
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [3]	8,5 [4,3; 11,7], N=40	2,9 [1,4; 5,1], N=18	bd	bd

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] ^	Wartość p*
<b>Przeżycie całkowite mediana [95% CI] (miesiące)</b>		18,2 [13,6; niemożliwe do oszacowania], N=40	8,3 [5,6; 20,6], N=18	bd	bd
<b>Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % [95% CI]</b>		50 [33,8; 66,2], N=40	16,7 [3,6; 41,4], N=18	bd	bd
<b>Subpopulacja z ekspresją ER wynoszącą 1-10% w badaniu IHC</b>					
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b>		8,4 [5,6; 12,2], N=35	2,6 [1,2; 4,6], N=17	0,24 [0,12; 0,48]	<0,05
<b>Przeżycie całkowite mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Styczeń 2022 [3]	20,0 [13,5; niemożliwe do oszacowania], N=35	10,2 [7,8; 14,5], N=17	0,35 [0,16; 0,75]	<0,05
<b>Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % [95% CI]</b>		57,1 [39,4; 73,7], N=35	5,9 [0,1; 28,7], N=17	bd	bd

^wartość podana w referencji; \*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI, podanego w referencji. bd – brak danych.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, w subpopulacji z ekspresją receptorów estrogenowych na poziomie 1–10% w badaniu IHC, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem progresji choroby [lub zgonu] o 76% i niższym ryzykiem zgonu o 65%.

Podobny trend wskazujący na wydłużenie PFS i OS, zaobserwowano w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów estrogenowych wynoszącą 0% w badaniu IHC, co oznacza, że efekty stosowania wnioskowanej interwencji są spójne, niezależnie od braku czy niskiej ekspresji receptorów estrogenowych.

W abstrakcie [5] dokonano analizy PFS oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie bądź nie inhibitorów CDK4/6, wysokie obciążenie chorobą rozumiane jako obecność co najmniej 3 miejsc przerzutów, jak również występowanie szybkiej progresji choroby przed włączeniem do badania (progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia wcześniejszego cyklu chemioterapii w stadium wczesnego raka piersi).

**Tabela 11. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 –w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, obciążenie przerzutami czy szybkością progresji choroby przed włączeniem do badania [5].**

Subpopulacja	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR* / RB ^ [95% CI]	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b>					
Pacjenci z HR+, wcześniej leczeni inhibitorami CDK4/6	Styczeń 2022 [5]	10,0 [8,3; 11,4], N=233	5,4 [4,0; 7,8], N=115	HR=0,55 [0,42; 0,74] ^	<0,05*
Pacjenci z HR+, wcześniej nieleczeni inhibitorami CDK4/6		11,7 [9,5; 17,7], N=96	5,9 [4,3; 8,2], N=47	HR=0,42 [0,28; 0,64] ^	<0,05*
Pacjenci z niskim obciążeniem chorobą (<3 przerzuty)		11,4 [9,8; 16,2], N=150	5,1 [3,1; 7,3], N=85	HR=0,41 [0,30; 0,58] ^	<0,05*
Pacjenci z wysokim obciążeniem chorobą (≥3 przerzuty)		9,5 [7,5; 10,1], N=223	4,8 [2,9; 6,9], N=99	HR=0,58 [0,43; 0,78] ^	<0,05*
Pacjenci z szybką progresją choroby		8,2 [1,4; niemożliwe do oszacowania], N=14	2,2 [0,6; niemożliwe do oszacowania], N=8	HR=0,38 [0,12; 1,21] ^	>0,05*
Pacjenci bez szybkiej progresji choroby		9,9 [9,0; 11,3], N=359	5,3 [4,2; 6,9], N=176	HR=0,51 [0,41; 0,64] ^	<0,05*
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) [95% CI]</b>					
Pacjenci z HR+, wcześniej leczeni inhibitorami CDK4/6	Styczeń 2022 [5]	118 (50,6%) [44; 57,2], N=233	15 (13%) [7,5; 20,6], N=115	RB=3,88 [2,43; 6,37] *	<0,05* NNH=3 [3; 4]
Pacjenci z HR+, wcześniej nieleczeni inhibitorami CDK4/6		56 (58,3%) [47,8; 68,3], N=96	12 (25,5%) [13,9; 40,3], N=47	RB=2,28 [1,42; 3,92] *	<0,05* NNT=4 [3; 7]
Pacjenci z niskim obciążeniem chorobą (<3 przerzuty)		81 (54%) [45,7; 62,2], N=150	13 (15,3%) [8,4; 24,7], N=85	RB=3,53 [2,15; 6,01] *	<0,05* NNT=3 [3; 4]
Pacjenci z wysokim obciążeniem chorobą (≥3 przerzuty)		114 (51,1%) [44,4; 57,9], N=223	17 (17,2%) [10,3; 45,6], N=99	RB=2,98 [1,94; 4,72] *	<0,05* NNT=3 [3; 5]
Pacjenci z szybką progresją choroby		7 (50%) [23; 77], N=14	0 (0%), N=8	Peto OR=9,03 [1,46; 55,82] *	<0,05* NNT=3 [2; 10]
Pacjenci bez szybkiej progresji choroby		188 (52,4%) [47,1; 57,6], N=359	30 (17%) [11,8; 23,4], N=176	RB=3,07 [2,21; 4,35] *	<0,05* NNT=3 [3; 4]

^wartość podana w referencji; \*wartość obliczona przez Autorów analizy. HR+ ekspresja receptorów hormonalnych.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem progresji choroby w subpopulacji:

- zarówno pacjentów stosujących jak i niestosujących wcześniej inhibitory CDK4/6;
- zarówno pacjentów z <3 przerzutami (niskim obciążeniem chorobą) jak i z co najmniej 3 przerzutami (wysokim obciążeniem chorobą);
- pacjentów bez szybkiej progresji choroby.

W subpopulacji z szybką progresją choroby odnotowana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, z uwagi na niewielką liczebność chorych w tej podgrupie, jednakże obserwowany był widoczny trend na korzyść trastuzumabu derukstekanu.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji:

- zarówno pacjentów stosujących jak i niestosujących wcześniej inhibitory CDK4/6;
- zarówno pacjentów z <3 przerzutami (niskim obciążeniem chorobą) jak i z co najmniej 3 przerzutami (wysokim obciążeniem chorobą);
- zarówno pacjentów bez szybkiej progresji choroby jak i z szybką progresją choroby.

W abstrakcie [8] dokonano analizy wyników z zakresu skuteczności klinicznej, w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność określonych biomarkerów molekularnych. Próbki biopsyjne pobrane od 326 pacjentów po wcześniejszym leczeniu analizowano przy użyciu sekwencjonowania RNA i podtypów nowotworów oszacowanych na podstawie ekspresji genu PAM50. Mutacje ESR1 i PIK3CA oraz znane mutacje genów związanych z opornością na inhibitory CDK4/6 (CDK4/6i) oceniano w wyjściowych próbkach krążącego DNA nowotworu (ctDNA) od 414 pacjentów z zastosowaniem Guardant OMNI.

**Tabela 12. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 –w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie biomarkerów molekularnych [8].**

Subpopulacja	N w grupie badanej/N w grupie kontrolnej	Obiektywna odpowiedź na leczenie, % [95% CI]		PFS [95% CI] (miesiące)		
		Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	Grupa badana – trastuzumab derukstekan	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa	HR [95% CI] dla PFS
<b>Podtyp luminalny A nowotworu</b>	92/48	55,4% [44,7; 65,8]	18,8% [8,9; 32,6]	13,0 [10,1; 16,4]	7,8 [5,4; 12,4]	<b>0,57</b> [0,36; 0,89] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>Podtyp luminalny B nowotworu</b>	107/39	52,3% [42,5; 62,1]	23,1% [11,1; 39,3]	8,7 [6,9; 11,2]	4,8 [2,7; 8,3]	<b>0,60</b> [0,40; 0,92] ^ <b>p&gt;0,05*</b>
<b>Ekspresja HER2 (ang. HER2 enriched)</b>	20/12	65% [40,8; 84,6]	8,3% [0,2; 38,5]	11,0 [6,6; niemożliwe do oszacowania]	2,7 [1,4; 5,9]	<b>0,15</b> [0,05; 0,40] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>Mutacja ESR1</b>	142/74	54,2% [45,7; 62,6]	16,2% [8,7; 26,6]	9,8 [8,2; 12,0]	6,9 [4,3; 10,7]	<b>0,67</b> [0,47; 0,97] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>ESR1 typu dzikiego</b>	135/63	51,1% [42,4; 59,8]	17,5% [9,1; 29,1]	10,0 [8,3; 12,6]	5,3 [4,0; 7,8]	<b>0,43</b> [0,29; 0,62] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>Mutacja PIK3CA</b>	100/57	53% [42,8; 63,1]	22,8% [12,7; 35,8]	9,7 [7,5; 12,3]	6,2 [5,3; 7,8]	<b>0,60</b> [0,40; 0,91] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>PIK3CA typu dzikiego</b>	177/80	52,5% [44,9; 60,1]	12,5% [6,2; 21,8]	10,0 [8,5; 12,2]	4,8 [2,9; 8,3]	<b>0,50</b> [0,35; 0,70] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>Pozytywny marker oporności na inhibitory CDK4/6#</b>	153/73	48,4% [40,2; 56,6]	11% [4,9; 20,5]	9,5 [6,9; 10,3]	5,3 [2,9; 7,1]	<b>0,56</b> [0,39; 0,80] ^ <b>p&lt;0,05*</b>
<b>Negatywny marker oporności na inhibitory CDK4/6</b>	61/31	52,5% [39,3; 65,4]	22,6% [9,6; 41,1]	12,3 [8,4; 23,7]	8,4 [5,4; 12,8]	0,57 [0,33; 1,01] ^ <b>p&gt;0,05*</b>

^wartość podana w referencji. \*wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. # Uwzględniono tylko pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami CDK4/6 i alternacją  $\geq 1$  genu (amplifikacja CCND1, CCNE1, CDK6, FGFR1/2; mutacja RB1, PTEN, RAS, AKT1, ERBB2, FAT1). CDK4/6 – zależne od cyklin kinazy 4 i 6; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu].

Większą korzyść kliniczną w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak i istotne statystycznie wydłużenie PFS konsekwentnie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza, niezależnie od podtypu nowotworu, mutacji ESR1, mutacji PIK3CA lub znanego statusu markera oporności na inhibitory CDK4/6 (przy czym w przypadku ujemnego testu oporności na inhibitory CDK4/6 raportowana różnica między grupami dla PFS znalazła się na granicy poziomu istotności statystycznej).



## 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNIANIU Z JEDNOLEKOWĄ CHEMIOTERAPIĄ, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2

Dane z zakresu bezpieczeństwa zbierano do stycznia 2022 roku; w analizie uwzględniono 371 pacjentów z grupy badanej, leczonej trastuzumabem derukstekanem i 172 pacjentów z grupy kontrolnej, stosującej jednolekową chemioterapię wybraną przez lekarza. Wyniki przedstawiono w populacji ogólnej chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. niezależnie od statusu receptorów hormonalnych) [1].

Ogółem 99,5% pacjentów z grupy badanej i 98,3% z grupy kontrolnej doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które zaistniało w trakcie leczenia lub uległo pogorszeniu po rozpoczęciu terapii, do 47 dni po ostatniej dawce leku [1].

**Tabela 13. Ogólny profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [1], [2], [6], [13], [14].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
Jakiegokolwiek TEAE	369 (99,5%)	169 (98,3%)	1,01 [0,99; 1,05]	>0,05	-
TEAE ≥3 stopnia nasilenia	195 (52,6%)	116 (67,4%)	0,78 [0,68; 0,90]	<0,05	NNT=7 [5; 17]
Ciężkie TEAE	103 (27,8%)	43 (25%)	1,11 [0,82; 1,52]	>0,05	-
TEAE prowadzące do przerwania dawkowania leku	60 (16,2%)	14 (8,1%)	1,99 [1,16; 3,45]	<0,05	NNH=12 [7; 49]
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do przerwania dawkowania leku	56 (15,1%)	12 (7%)	2,16 [1,21; 3,92]	<0,05	NNH=12 [7; 42]
TEAE prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	143 (38,5%)	72 (41,9%)	0,92 [0,74; 1,15]	>0,05	-
TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	106 (28,6%)	62 (36%)	0,79 [0,62; 1,03]	>0,05	-
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	84 (22,6%)	66 (38,4%)	0,59 [0,45; 0,77]	<0,05	NNT=7 [5; 14]

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do redukcji dawki leku</b>	77 (20,8%)	64 (37,2%)	0,56 [0,42; 0,74]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=7 [5; 13]</b>
<b>TEAE prowadzące do zgonu</b>	14 (3,8%)	5 (2,9%)	1,30 [0,50; 3,43]	>0,05	-
<b>TEAE związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do zgonu</b>	7 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,39 [0,89; 21,79]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNT=7);
- niższym ryzykiem wystąpienia TEAE prowadzących do redukcji dawkowania leku (NNT=7), w tym związanych z zastosowanym leczeniem (NNT=7);
- wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE prowadzących do przerywania dawkowania leku (NNH=12), w tym związanych z zastosowanym leczeniem (NNH=12);

w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do czasowego przerywania dawkowania leku (w tym związanych z zastosowanym leczeniem);
- TEAE prowadzących do zgonu (w tym związanych z zastosowanym leczeniem).

Łącznie u 14 pacjentów (3,8%) w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i u 5 pacjentów (2,9%) w grupie stosującej chemioterapię wybraną przez lekarza wystąpiły zdarzenia niepożądane, zakończone zgonem. Zgony związane z zastosowanym leczeniem w grupie stosującej trastuzumab derukstekan były spowodowane zapaleniem płuc (u 2 pacjentów [0,5%]) i niedokrwiennym zapaleniem jelita grubego, rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, dusznością, gorączką neutropeniczną

i posocznicą (po 1 pacjencie [0,3%]); w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem [1].

Z uwagi na fakt, że mediana okresu leczenia trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza była ponad dwukrotnie dłuższa, dodatkowo przeprowadzono porównanie profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych skorygowane o długość ekspozycji na leczenie, tj. wyrażone w postaci częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata ekspozycji [1], [10].

**Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – skorygowana o ekspozycję częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [1], [10].**

Punkt końcowy	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednoflekowa, N=172
Całkowita ekspozycja na leczenie, w pacjento-latach	283,55	63,59
<b>Częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, w pacjento-latach</b>		
Jakiegokolwiek TEAE	1,30	2,66
TEAE $\geq 3$ stopnia nasilenia	0,69	1,82
Ciężkie TEAE	0,36	0,68
TEAE prowadzące do przerwania dawkowania leku	0,21	0,22
TEAE prowadzące do czasowego przerwania dawkowania leku	0,50	1,13
TEAE prowadzące do redukcji dawki leku	0,30	1,04
TEAE prowadzące do zgonu	0,05	0,08

TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) wyrażona w pacjento-latach **była liczbowo niższa** w grupie pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z grupą kontrolną, w przypadku jakichkolwiek TEAE, TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, ciężkich TEAE, TEAE prowadzących do czasowego przerwania dawkowania, TEAE prowadzących do redukcji dawki leku. Odnotowano natomiast porównywalne częstości występowania TEAE prowadzących do przerwania dawkowania czy prowadzących do zgonu, w przeliczeniu na pacjento-lata.

**Tabela 15. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – poszczególne**

zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią\* o jakimkolwiek nasileniu, odnotowane u  $\geq 20\%$  pacjentów z którejkolwiek z grup [1].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>					
<b>Neutropenia†</b>	123 (33,2%)	88 (51,2%)	0,65 [0,53; 0,80]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=6 [4; 11]</b>
<b>Anemia‡</b>	123 (33,2%)	39 (22,7%)	1,46 [1,08; 2,01]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9 [5; 43]</b>
<b>Trombocytopenia§</b>	88 (23,7%)	16 (9,3%)	2,55 [1,57; 4,22]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=6 [4; 12]</b>
<b>Leukopenia¶</b>	86 (23,2%)	54 (31,4%)	0,74 [0,56; 0,99]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=13 [7; 346]</b>
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>					
<b>Nudności</b>	271 (73%)	41 (23,8%)	3,06 [2,36; 4,06]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=2 [1; 2]</b>
<b>Wymioty</b>	126 (34%)	17 (9,9%)	3,44 [2,17; 5,53]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=4 [3; 5]</b>
<b>Biegunka</b>	83 (22,4%)	31 (18%)	1,24 [0,86; 1,81]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	79 (21,3%)	22 (12,8%)	1,66 [1,09; 2,58]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [6; 63]</b>
<b>Inne</b>					
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań: wzrost poziomu aminotransferazy^^</b>	87 (23,5%)	39 (22,7%)	1,03 [0,75; 1,45]	>0,05	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie**</b>	177 (47,7%)	73 (42,4%)	1,12 [0,92; 1,39]	>0,05	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: obniżenie apetytu</b>	106 (28,6%)	28 (16,3%)	1,76 [1,22; 2,57]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=8 [5; 21]</b>
<b>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej: łysienie</b>	140 (37,7%)	56 (32,6%)	1,16 [0,91; 1,50]	>0,05	-

\* zdarzenia niepożądane, które pojawiły się lub nasiliły po rozpoczęciu stosowania badanego leku do 47 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego leku i które zostały uznane przez niezależną komisję za powiązane z leczeniem; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. † Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby neutrofilów i neutropenię. ‡ Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość i obniżenie hematokrytu. § Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. ¶ Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby białych krwinek i leukopenię. ^^Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: podwyższony poziom aminotransferazy, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i czynność wątroby nieprawidłowa. \*\* Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmęczenie, astenia i złe samopoczucie.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- niższym ryzykiem wystąpienia: neutropenii (NNT=6), leukopenii (NNT=13);
- wyższym ryzykiem wystąpienia: anemii (NNH=9), trombocytopenii (NNH=6), nudności (NNH=2), wymiotów (NNH=4), zaparc (NNH=11), obniżenia apetytu (NNH=8);

w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- biegunki;
- wzrostu poziomu aminotransferazy;
- łysienia.

**Tabela 16. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – poszczególne najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią\* o  $\geq 3$  stopniu nasilenia [1].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>					
<b>Neutropenia†</b>	51 (13,7%)	70 (40,7%)	0,34 [0,25; 0,46]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=4 [3; 6]</b>
<b>Anemia‡</b>	30 (8,1%)	8 (4,7%)	1,74 [0,84; 3,67]	>0,05	-
<b>Trombocytopenia§</b>	19 (5,1%)	1 (0,6%)	8,81 [1,53; 51,60]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=22 [13; 63]</b>
<b>Leukopenia¶</b>	24 (6,5%)	33 (19,2%)	0,34 [0,21; 0,55]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=8 [6; 15]</b>
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>					
<b>Nudności</b>	17 (4,6%)	0 (0%)	Peto OR=4,52 [1,60; 12,75]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=21 [13; 42]</b>
<b>Wymioty</b>	5 (1,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,37 [0,6; 28,95]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	4 (1,1%)	3 (1,7%)	0,61 [0,16; 2,45]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
<b>Inne o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia</b>					
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań: wzrost</b>	12 (3,2%)	14 (8,1%)	0,40 [0,19; 0,83]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=21 [10; 104]</b>

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>poziomu aminotransferazy^^</b>					
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie**</b>	28 (7,5%)	8 (4,7%)	1,62 [0,77; 3,44]	>0,05	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: obniżenie apetytu</b>	9 (2,4%)	2 (1,2%)	2,09 [0,52; 8,52]	>0,05	-
<b>Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej: łysienie</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\* zdarzenia niepożądane, które pojawiły się lub nasiliły po rozpoczęciu stosowania badanego leku do 47 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego leku i które zostały uznane przez niezależną komisję za powiązane z leczeniem; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. † Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby neutrofilów i neutropenia. ‡ Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, niedokrwistość i hematokryt zmniejszona. § Ta kategoria obejmuje preferowane terminy zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. ¶ Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby białych krwinek i leukopenia. ^^Ta kategoria obejmuje preferowane terminy: podwyższony poziom aminotransferazy, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i czynność wątroby nieprawidłowy. \*\* Ta kategoria obejmuje preferowane terminy zmęczenie, astenia i złe samopoczucie.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- niższym ryzykiem wystąpienia: neutropenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNT=4), leukopenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNT=8), wzrostu poziomu aminotransferazy o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNT=21);
- wyższym ryzykiem wystąpienia: trombocytopenii o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNH=22), nudności o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNH=21);

w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o  $\geq 3$  stopniu nasilenia:

- anemii;
- wymiotów;
- biegunki;
- zmęczenia;
- obniżenia apetytu.

Nie odnotowano przypadków wystąpienia zaparcia oraz łysienia o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w obu grupach.

Konieczność zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) odnotowano u 6,7% pacjentów w grupie badanej w porównaniu z 19,8% w grupie kontrolnej. Ponadto pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem otrzymali częściej profilaktykę przeciwwymiotną (50,9%, n=189) w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią z wyboru lekarza (37,2%, n=64; RR=1,37; 95% CI: 1,11; 1,72; p<0,05, NNH=7 [4; 21]); profilaktyka ta prowadziła do ustąpienia 92,3% zdarzeń nudności/wymiotów w grupie badanej i 68,8% zdarzeń w grupie kontrolnej [10].

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono także częstość występowania TEAE szczególnego zainteresowania, które są typowe dla terapii anty-HER2, w tym zdarzeń pulmonologicznych czy kardiologicznych, ocenianych przez niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo terapii.

**Tabela 17. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania [1], [2], [6], [10].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
<b>Zaburzenia pulmonologiczne - śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc</b>					
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc (o dowolnym stopniu nasilenia)	45 (12,1%)	1 (0,6%) (pacjent leczony erybuliną)	20,86 [3,71; 119,71]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc o 1 stopniu nasilenia	13 (3,5%)	1 (0,6%) (pacjent leczony erybuliną)	6,03 [1,03; 35,88]	<0,05	NNH=34 [18; 1230]
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc o 2 stopniu nasilenia	24 (6,5%)	0 (0%)	Peto OR=4,61 [1,91; 11,10]	<0,05	NNH=15 [10; 23]
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc o 3 stopniu nasilenia	5 (1,3%)	0 (0%)	Peto OR=4,37 [0,66; 28,95]	>0,05	-
Związana z leczeniem śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc o 5 stopniu nasilenia (zgon)	3 (0,5%)	0 (0%)	Peto OR=4,35 [0,38; 49,70]	>0,05	-
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>					
Dysfunkcja lewej komory serca	17 (4,6%) *	Brak danych	-	-	-
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 2 stopniu nasilenia (10-19% obniżenie względem wartości wyjściowych)	44 (11,9%)	10 (5,8%)	2,04 [1,07; 3,94]	<0,05	NNH=16 [9; 140]
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 3 stopniu nasilenia (>20% obniżenie)	5 (1,5%)	0 (0%)	Peto OR=4,37	>0,05	-



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
względem wartości wyjściowych)			[0,66; 28,95]		

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. \* obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory 1 stopnia nasieniu u 1 pacjenta, 2. Stopnia nasilenia u 14 pacjentów i 3 stopnia nasilenia u 1 pacjenta oraz niewydolność serca stopnia 2. u 1 pacjenta i stopnia 3. na 1 pacjenta.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu, w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) **wyższym ryzykiem** wystąpienia związanej z leczeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc (NNH=8), w tym o 1. stopniu nasilenia (NNH=34) i 2. stopniu nasilenia (NNH=15) w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń o 3. stopniu nasilenia i 5. stopniu nasilenia (tj. zakończonych zgonem).

Spśród przypadków związanej z leczeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc o 5. stopniu nasilenia, jedno zdarzenie o 3. stopniu nasilenia w ocenie badacza wystąpiło u pacjenta, który zmarł w wyniku progresji choroby (> 47 dni po przyjęciu ostatniej dawki trastuzumabu derukstekanu) i zostało uznane przez niezależną komisję za zdarzenie 5. stopnia nasilenia. W grupie otrzymującej trastuzumab derukstekan średni czas do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia wyniósł 129 dni (zakres od 26 do 710) [1], [10], a mediana czasu trwania tego typu zdarzeń wynosiła 47 dni (zakres: 13-365 dni) [10]. Częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc w grupie badanej była podobna wśród pacjentów stosujących wcześniej inhibitory CDK4/6 jak i niestosujących wcześniej tych leków [5].

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) **wyższym ryzykiem** wystąpienia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 2. stopniu nasilenia (NNH=16) w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń o 3. stopniu nasilenia.

U jednego pacjenta leczonego trastuzumabem derukstekanem początkowo występowała obniżona frakcja wyrzutowa, później wystąpiła niewydolność serca [1].



**Tabela 18. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – ciężkie zdarzenia niepożądane, odnotowane u  $\geq 1\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup, na podstawie danych z rejestru badań klinicznych [13], [14].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – trastuzumab derukstekan, N=371	Grupa kontrolna – chemioterapia jednolekowa, N=172	RR/Peto OR [95% CI] ^	Wartość p^	NNT [95% CI] ^
Progresja choroby	2 (0,5%)	2 (1,2%)	0,46 [0,08; 2,61]	>0,05	-
Gorączka	4 (1,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,36 [0,53; 36,02]	>0,05	-
Duszność	5 (1,4%)	2 (1,2%)	1,16 [0,26; 5,15]	>0,05	-
Śródmiąższowa choroba płuc	7 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,39 [0,89; 21,79]	>0,05	-
Wysięk opłucnowy	3 (0,8%)	2 (1,2%)	0,70 [0,14; 3,46]	>0,05	-
Zapalenie płuc	7 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=4,39 [0,89; 21,79]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	2 (0,5%)	2 (1,2%)	0,46 [0,08; 2,61]	>0,05	-
Złamanie kości udowej	0 (0%)	2 (1,2%)	Peto OR=0,042 [0,002; 0,83]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=87 [25; 782]</b>
Błędy medyczne	0 (0%)	3 (1,7%)	Peto OR=0,042 [0,004; 0,48]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=58 [20; 169]</b>
Przedawkowanie	0 (0%)	5 (2,9%)	Peto OR=0,042 [0,01; 0,28]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=35 [16; 81]</b>
Anemia	4 (1,1%)	1 (0,6%)	1,85 [0,28; 12,30]	>0,05	-
Gorączka neutropeniczna	4 (1,1%)	4 (2,3%)	0,46 [0,13; 1,68]	>0,05	-
Neutropenia	0 (0%)	2 (1,2%)	Peto OR=0,042 [0,002; 0,83]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=87 [25; 782]</b>
Zapalenie jelita grubego	0 (0%)	2 (1,2%)	Peto OR=0,042 [0,002; 0,83]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=87 [25; 782]</b>
Nudności	4 (1,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,36 [0,53; 36,02]	>0,05	-
Wymioty	4 (1,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,36 [0,53; 36,02]	>0,05	-
Niewydolność wątroby	1 (0,3%)	2 (1,2%)	0,23 [0,03; 1,76]	>0,05	-
Zapalenie płuc (pneumonia)	7 (1,9%)	1 (0,6%)	3,24 [0,53; 20,17]	>0,05	-
Posocznica	5 (1,4%)	0 (0%)	Peto OR=4,37 [0,66; 28,95]	>0,05	-
Hiperkalcemia	4 (1,1%)	0 (0%)	Peto OR=4,36 [0,53; 36,02]	>0,05	-
Hiponatremia	1 (0,3%)	2 (1,2%)	0,23 [0,03; 1,76]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia następujących ciężkich TEAE: złamania kości udowej, błędów medycznych, przedawkowania, neutropenii, zapalenia jelita grubego, w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 8,2 miesiąca w grupie badanej i 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia następujących ciężkich TEAE:

- progresji choroby;
- gorączki;
- duszności;
- śródmiąższowej choroby płuc;
- wysięku opłucnowego;
- zapalenia płuc;
- obniżenia liczby neutrofilów;
- anemii;
- gorączki neutropenicznej;
- nudności;
- wymiotów;
- niewydolności wątroby;
- zapalenie płuc;
- posocznicy;
- hiperkalcemii i hiponatremii.

### **Dodatkowe analizy**

W abstrakcie [3] dokonano analizy wyników z zakresu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w zależności od stopnia ekspresji receptorów estrogenowych w badaniu immunohistochemicznym (IHC), tj. w subpopulacji z niską ekspresją receptorów estrogenowych wynoszącej 0-10% (N=110, w tym z ekspresją receptorów estrogenowych wynoszącą 0%, N=58, i subpopulacji z ekspresją na poziomie 1-10%, N=52).

W subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i ekspresją receptorów estrogenowych na poziomie 0–10% w badaniu IHC, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia, zaistniałymi w trakcie leczenia ( $u \geq 20\%$  pacjentów w obu ramionach) były nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, łysienie, zaparcia, niedokrwistość, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofilii. Ogółem 40 (53,3%) pacjentów z grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 24 (75%) pacjentów stosujących jednolekową chemioterapię wybraną przez lekarza doświadczyło TEAE o  $\geq 3$  stopniu nasilenia [3].

W abstrakcie [10] podano ogólne informacje odnośnie profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych w zależności od wieku pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), związanych z zastosowanym lekiem, o dowolnym stopniu nasilenia była stała u pacjentów w wieku <65 i ≥65 lat. W przypadku grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem częstość występowania TEAE o 3. stopniu nasilenia i TEAE związanych z odstawieniem leku (DD) była większa u pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat [10].

## **6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU W PORÓWNANIU Z SACYTUZUMABEM GOWITEKANEM, W LECZENIU CHORYCH Z NIEOPERACYJNYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI Z NISKĄ EKSPRESJĄ HER2, I BEZ EKSPRESJI RECEPTORÓW HORMONALNYCH**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), [REDACTED]

[REDACTED] W celu porównania efektów stosowania trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem opisano otrzymane od Zamawiającego opracowanie Sloof i wsp. 2022 [29], oparte na przeglądzie systematycznym [30], z porównaniem pośrednim obu opcji terapeutycznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

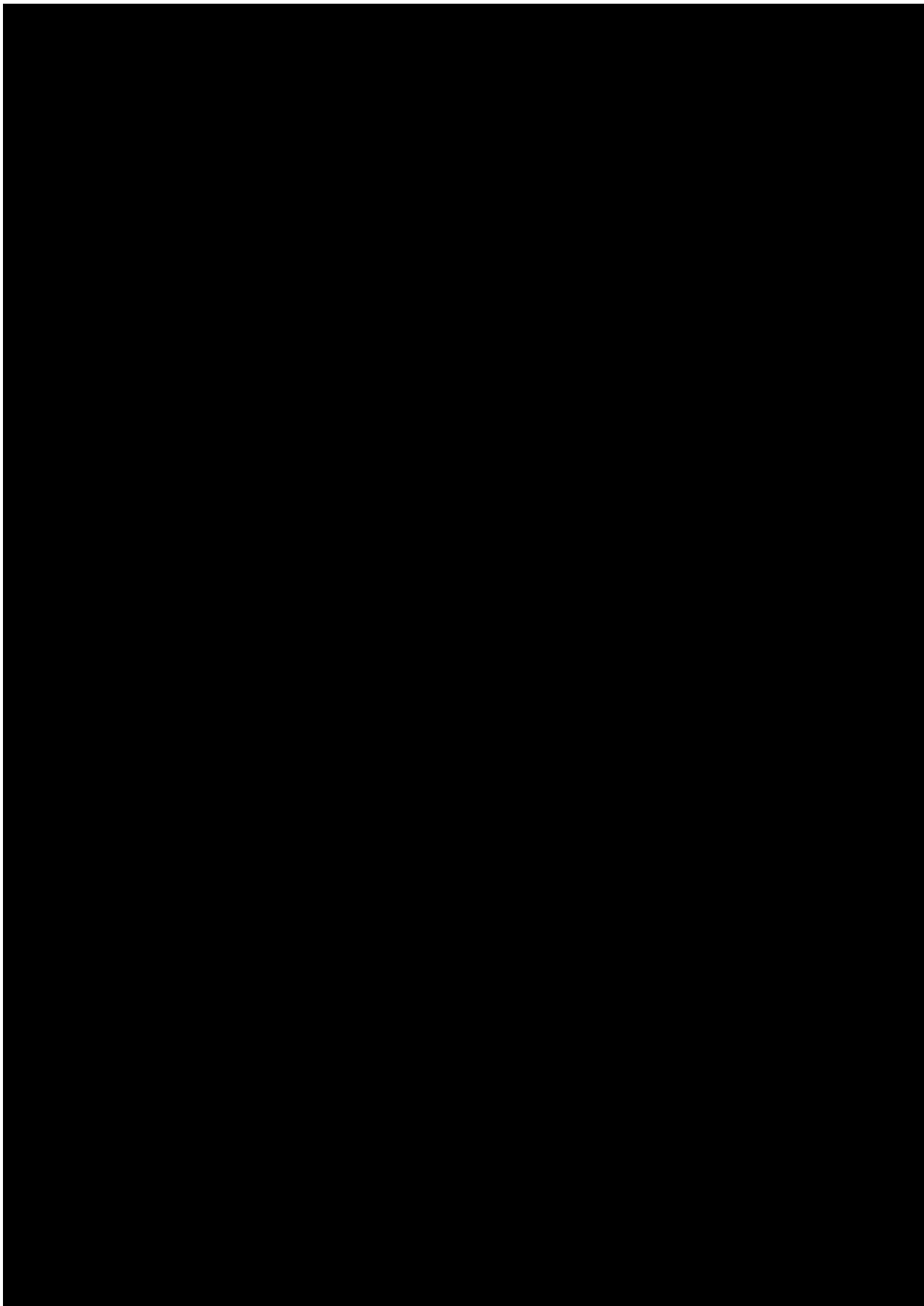
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block covering the majority of the page content]

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



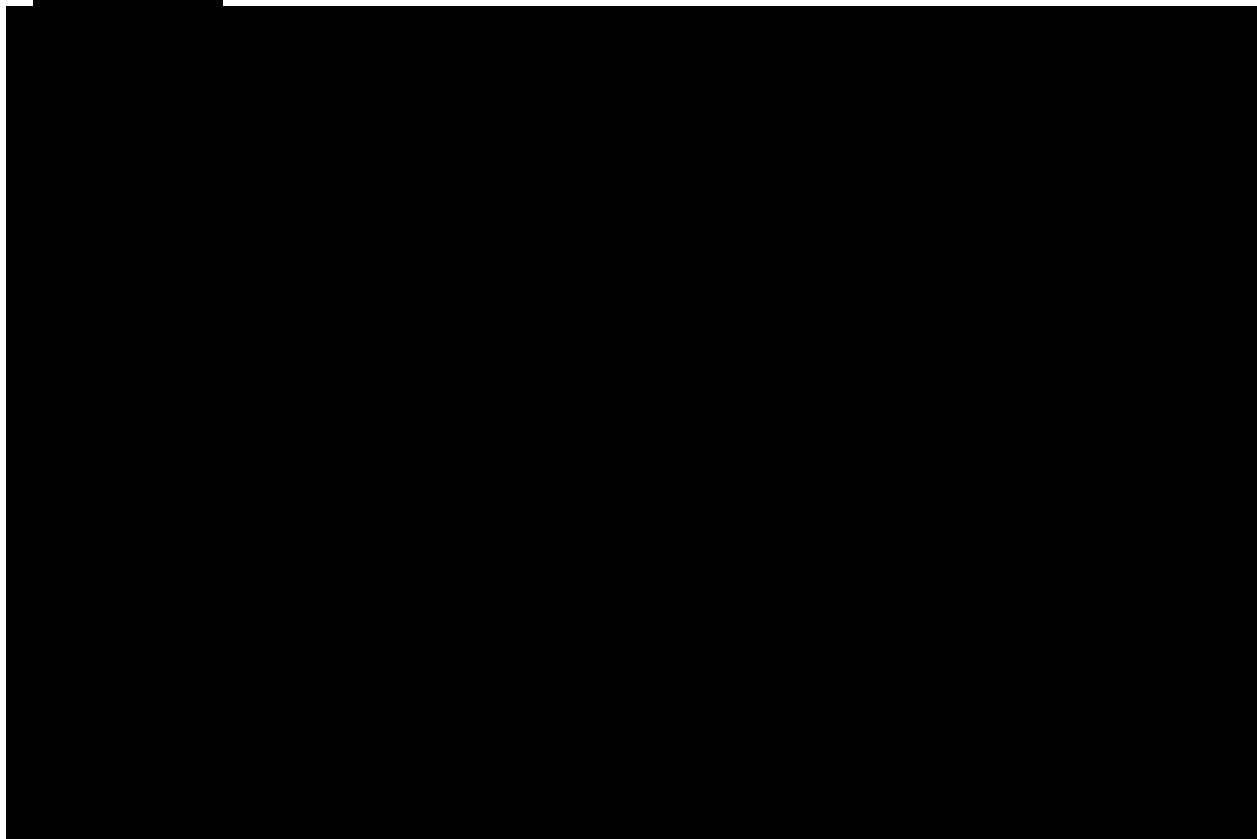
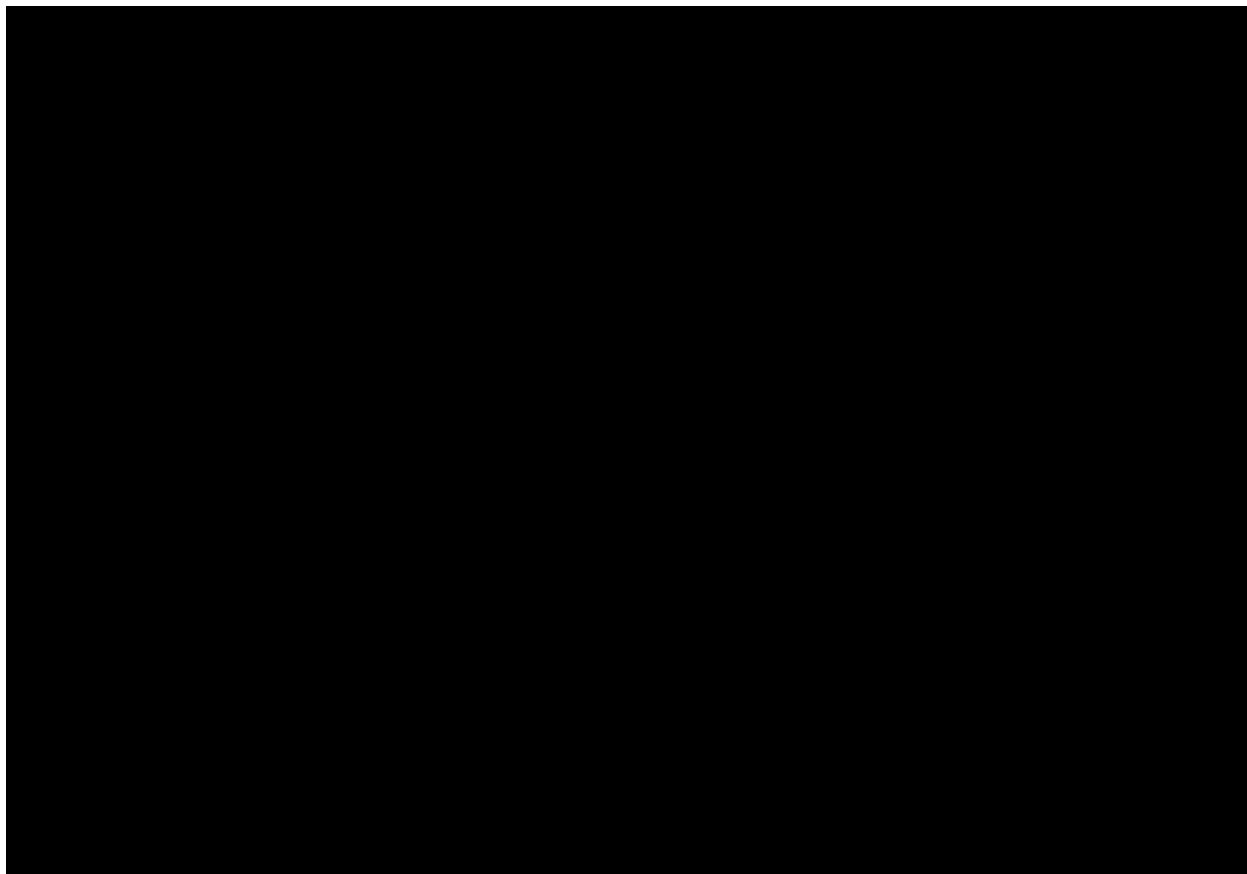
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[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]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU**

### **7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 dodatkowych badań klinicznych o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

- badanie prospektywne, kohortowe, II fazy o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20];
- badanie prospektywne, kohortowe, fazy Ib - Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23];
- badanie prospektywne, kohortowe, II fazy o akronimie DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26];
- badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne - Bieth i wsp. 2023 [27];
- opis pojedynczego przypadku AI-Tweigeri 2023 [28].

Charakterystyka oraz szczegółowe wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

### **7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

Zidentyfikowane badania DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26], Bieth i wsp. 2023 [27] oraz AI-Tweigeri 2023 [28], różniły się znacznie pod względem celów i projektów, jednakże, w każdym z nich została uwzględniona populacja/subpopulacja pacjentów z nieresekcyjnym/zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, leczonych wcześniej co najmniej jedną linią chemioterapii.

Celem badania II fazy DAISY [15]-[20] była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w zależności od stopnia ekspresji HER2. Pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej co najmniej jedną linią chemioterapii, kwalifikowano do jednej z 3 kohort w zależności od stopnia ekspresji HER2, przeprowadzonej na podstawie biopsji: kohorty 1 – z nadekspresją HER2 (tj. IHC3+ lub IHC2+/ISH+), kohorty 2 – z niską ekspresją HER2 (tj. IHC1+ lub IHC2+/ISH- (N=74), kohorty 3 – bez ekspresji HER2 (tj. IHC0). Wyniki opisano głównie na podstawie publikacji pełnotekstowej [15], zawierającej najnowsze wyniki zbierane do października 2021 roku. Ogółem w badaniu pacjenci z wyższą ekspresją HER2 (kohorta 1) uzyskiwali lepsze wyniki z zakresu skuteczności od pacjentów bez ekspresji HER2 (kohorta 3).

W badaniu I fazy NCT02564900 [21]-[23] celem było ustalenie odpowiedniej dawki trastuzumabu derukstekanu do dalszych faz badań klinicznych, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, z różnym stopniem ekspresji HER2 (w tym z niską ekspresją). Badanie składało się z dwóch części: 1a i 1b: część 1a obejmowała ocenę zwiększania dawki trastuzumabu derukstekanu (0,8 do 8,0 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej co 3 tygodnie) w celu określenia bezpieczeństwa (w tym toksyczności ograniczającej dawkę), maksymalnej tolerowanej dawki i zalecanej dawki do dalszych badań. Część 2 dotyczyła dalszej oceny wybranego dawkowania pod kątem bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności klinicznej przy rekomendowanej, wybranej dawce trastuzumabu derukstekanu z fazy 1a wynoszącej 5,4 i 6,4 mg/kg co 3 tygodnie. Pacjentów włączono do 1 z 5 kohort na podstawie typu nowotworu litego i statusu HER2; osoby z przerzutowym rakiem piersi, którzy są oporni na leczenie standardowe lub nie tolerują takiego leczenia, lub dla których nie jest dostępne standardowe leczenie i z niskim poziomem ekspresji HER2 włączono do kohort 2c i 2e; jedynie w jednej z tych kohort stosowano wnioskowaną interwencję w dawce 5,4 mg/kg (N=21).

Kohortowe badania II fazy o akronimie DEBBRAH [24]-[26] zaprojektowano w celu oceny efektywności trastuzumabu derukstekanu u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym rakiem piersi HER2+ lub z niską ekspresją HER2, i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Do czwartej z 5 kohort w badaniu, kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu (N=7).

Z kolei obserwacyjne, jednoramienne badanie retrospektywne Bieth i wsp. 2023 [27] uwzględniało dane z efektywności praktycznej stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji francuskich pacjentek (N=22) z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych (co najmniej jedną linią chemioterapii) a w referencji Al-Tweigeri 2023 [28] opisano przypadek 72-letniej pacjentki, z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC1+) i ekspresją receptorów hormonalnych, wcześniej intensywnie leczoną, w tym kilkoma liniami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

We wszystkich badaniach niski status ekspresji HER2 definiowano jako wynik IHC1+ lub IHC2+/ISH-.

We włączonych badaniach Bieth i wsp. 2023 [27], Al-Tweigeri 2023 [28] lub w co najmniej jednej kohorcie w przypadku badań kohortowych DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26] pacjenci stosowali trastuzumab derukstekan, dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie, a zatem w dawkowaniu zgodnym z ChPL Enhertu [54].

Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono jedynie dane ze zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności, dla populacji pacjentów zbieżnej z wnioskowaną (tj. z niską ekspresją HER2), stosującą trastuzumab derukstekan w zarejestrowanej dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie.

**Tabela 26. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z badań nierandomizowanych dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, w tym chemioterapią.**

Badanie	Populacja	Wyniki z zakresu skuteczności
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] – PFS, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	6,7 [4,4; 8,3] W subpopulacji z HR+: 6,9 [5,5; 8,7] W subpopulacji z HR-: 3,5 [1,4; 11,3]
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	Niemożliwe do oszacowania [2,7; niemożliwe do oszacowania]
<b>Przeżycie całkowite – OS, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	Nie osiągnięto [11,5; nie osiągnięto]
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	Niemożliwe do oszacowania
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie), n (%) [95% CI]</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	27 (37,5%) [26,4; 49,7]
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	7 (33,3%) [14,6; 57,0]
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	Po 3 miesiącach: Pacjenci z HR+: 11 (61,1%) Pacjenci z HR-: 2 (50%)
<b>Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie (ORR-IC) według kryteriów RANO-BM, n (%) [95% CI]</b>		
<b>DEBBRAH [24]-[26]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu	2 (33%), w tym 2 pacjentów z częściową wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie [4,3; 77,7]
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	7,6 [4,2; 9,2]
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	Niemożliwy do oszacowania
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	U jednego pacjenta najdłuższy odnotowany czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 15,8 miesiąca
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>		
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	2,6 [1,2; 4,2]

W zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg co 3 tygodnie w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych:

- przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] zostało oszacowane w jednym badaniu DAISY [15]-[20], i było liczbowo dłuższe w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (mediana: 6,7 miesiąca) niż bez ekspresji receptorów hormonalnych (mediana: 3,5 miesiąca);
- przeżycie całkowite nie było możliwe do oszacowania, ze względu na zbyt krótkie okresy obserwacji w badaniach;
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR; definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie) stanowiła główny punkt końcowy w większości badań; odsetek pacjentów z ORR był porównywalny w badaniach I/II fazy i wynosił od 33,3% w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] do 37,5% w badaniu DAISY [15]-[20], natomiast w badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej Bieth i wsp. 2023 [27], po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ORR uzyskało 61,1% pacjentów z HR+ i 50% pacjentów z HR- co jest wartością zbliżoną do odnotowanej w badaniu Destiny-BREAST04;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana jedynie w badaniu DAISY [15]-[20] na 7,6 miesiąca;
- w badaniu DEBBRAH [24]-[26], w którym uczestniczyli pacjenci z przerzutami do mózgu, wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie według kryteriów RANO-BM uzyskano u 33% pacjentów;
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie została oszacowana jedynie w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] na 2,6 miesiąca.

Pomimo, że uzyskane wyniki wydają się być gorsze od wyników badania RCT Destiny-BREAST04, to wynika to z faktu, że w omówionych powyżej badaniach I/II fazy uczestniczyli pacjenci bardziej obciążeni chorobą, wcześniej intensywniej leczeni, którzy nie tolerowali dostępnych standardowych opcji terapeutycznych i/lub u których wyczerpały się możliwości ich zastosowania. Pomimo braku porównania z komparatorami w omawianych badaniach o niższej wiarygodności i faktu, że u takich pacjentów trudniej uzyskać odpowiedź na leczenie, stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiązało się z korzyściami klinicznymi, w postaci szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u ponad 1/3 chorych.

**Tabela 27. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, w tym chemioterapią.**

Badanie	Populacja	Wyniki z zakresu bezpieczeństwa
<b>Zdarzenia niepożądane/zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	100%
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	86%
<b>Zdarzenia niepożądane/zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o stopniu nasilenia <math>\geq 3</math> ogółem</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	49,2%
<b>Zdarzenia niepożądane/zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zakończone zgonem</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	1,7%, niezwiązane z leczeniem
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	0%
<b>DEBBRAH [24]-[26]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu + pacjenci z kohorty 2 (HER2+)	1 (8,4%) – zatorowość, niezwiązana z leczeniem
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	1 (4,6%) – z powodu śródmiąższowej choroby płuc
<b>Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc</b>		
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2 i z HER2+	5%
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	1/21 (4,8%)
<b>DEBBRAH [24]-[26]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu + pacjenci z kohorty 2 (HER2+)	2 (16,7%)
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	3 (9,1%)
<b>4 najczęstsze zdarzenia niepożądane/zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowane w danym badaniu</b>		
<b>Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2	- nudności 71,4% - zmęczenie 52,4% - biegunka 42,9% - wymioty 47,6%
<b>DEBBRAH [24]-[26]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu + pacjenci z kohorty 2 (HER2+)	- zmęczenie 58,3% - nudności 50%
<b>Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	Pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone (co najmniej jedną linią chemioterapii)	- zmęczenie (63%); - nudności (58%)
<b>Inne</b>		

Badanie	Populacja	Wyniki z zakresu bezpieczeństwa
<b>DAISY [15]-[20]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczeni, z niską ekspresją HER2 i z HER2+	Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca – 1,7%
<b>AI-Tweigeri 2023 [28]</b>	Pacjentka z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC1+) i ekspresją receptorów hormonalnych, wcześniej intensywnie leczona, w tym kilkoma liniami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej	Ośiem cykli terapii bez istotnej toksyczności, w tym ze stabilnym stanem układu sercowo-naczyniowego, bez zmian we frakcji wyrzutowej i poprawą LGS (ang. <i>Global longitudinal strain</i> ). Dwa tygodnie po ostatnim cyklu wystąpiła perforacja ściany żołądka, z powodzeniem leczona zachowawczo.

Ogółem w zidentyfikowanych badaniach o niższej wiarygodności, stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wiązało się z:

- częstością występowania zdarzeń niepożądanych [zaistniałych w trakcie leczenia] wahającą się od 86% [27] do 100% [15]-[20];
- częstością występowania zdarzeń niepożądanych [zaistniałych w trakcie leczenia] o  $\geq 3$  stopniu nasilenia na poziomie 49,2% (raportowaną w jednym badaniu) [15]-[20];
- częstością występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem [21]-[23] na poziomie od 0% do 8,4% [24]-[26], w większości niezwiązanych z zastosowanym leczeniem;
- częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc wahającą się od 4,8% [21]-[23] do 16,7% [24]-[26].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu należały: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie [21]-[23], [24]-[26], [27].

**Wyniki badań o niższej wiarygodności z zakresu skuteczności dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego w populacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych wieloma liniami terapii, wskazują na możliwość uzyskania korzyści klinicznych z zastosowania wnioskowanej interwencji, w postaci między innymi obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy stabilizacji choroby. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu jest ogólnie zbieżny z rezultatami badania DESTINY-Breast04 [1]-[14], a do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, która jest specyficznym działaniem niepożądanym ocenianego leku.**

## **8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU**

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu jak również w innych zarejestrowanych wskazaniach klinicznych, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), takich jak ChPL Enhertu® [54], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55], pełnego raportu EPAR dotyczącego zastosowania produktu Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu [56], Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Enhertu® [57];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), takich jak ulotka informacyjnej dla produktu leczniczego Enhertu® [58];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [59].

Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dwa badania/analizy, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej w zakresie populacji: Walianny i wsp. 2023 [60] oraz Ma i wsp. 2023 [61].

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) oraz *Health Canada* nie zidentyfikowano komunikatów odnoszących się do trastuzumabu derukstekanu.

Zidentyfikowane ww. dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa trastuzumabu obejmowały bezpieczeństwo stosowania badanego preparatu nie tylko u pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, ale także nowotworów HER2+ takich jak rak piersi, żołądka czy niedrobnokomórkowy raka płuca.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 15.7.



## **8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU**

Bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów przedstawionej w ChPL Enhertu®. W analizie uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, wynoszącą 5,4 mg/kg (n = 1449) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów litych. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,6 miesiąca (zakres od 0,2 do 45,1 miesiąca) [54].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi notowanymi w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu były nudności (74,6%), zmęczenie (56,5%), wymioty (41,6%), łysienie (37,5%), neutropenia (34,6%), zaparcia (34,6%), niedokrwistość (34,2%), zmniejszenie łaknienia (32,4%), biegunka (28,5%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (25,7%), małopłytkowość (24%) i leukopenia (23,5%) [54], [55], [56], [58].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. notowanymi podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu według kryteriów NCI-CTCAE, były neutropenia (16,5%), niedokrwistość (9,4%), zmęczenie (8,1%), leukopenia (6,3%), nudności (5,8%), małopłytkowość (5%), limfopenia (4,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), hipokaliemia (3,5%), wymioty (2,6%), biegunka (2%), zmniejszenie łaknienia (1,7%), zapalenie płuc (1,4%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1%) [54], [55], [56], [58].

Jednym z działań niepożądanych szczególnego zainteresowania obserwowanych podczas terapii trastuzumabem derukstekanem jest śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc.

W przypadku pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449). Śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 12% pacjentów z różnymi nowotworami litymi, leczonymi trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była łagodna (tj. 1-2 stopnia nasilenia), zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,8% pacjentów, a zdarzenia zakończone zgonem - u 1% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 26 dni do 31,5 miesiąca) [54]. W związku z powyższym, pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, a w przypadku wystąpienia tych schorzeń w ChPL Enhertu® w szczegółowy sposób opisano sposoby postępowania, które w zależności od stopnia nasilenia i objawów obejmują leczenie kortykosteroidami, czasowe lub całkowite wstrzymanie stosowania trastuzumabu derukstekanu [54], [57], [58].

Innym działaniem niepożądanym szczególnego zainteresowania notowanym podczas terapii trastuzumabem derukstekanem jest obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Działanie to zaobserwowano u 3,9% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem z powodu różnych nowotworów litych; w większości przypadków cechowało się 1-3 stopniem nasilenia; jedynie u 0,5% chorych stopień nasilenia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory został oszacowany na 3 [54]. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że do badania DESTINY-Breast04 [1]-[14], stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej rekrutowano pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) wynoszącą  $\geq 50\%$ . Pacjentów należy monitorować pod kątem obniżenia LVEF w regularnych odstępach czasu podczas leczenia - zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca [54], [57], [58]. Co ciekawe, wydaje się, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest niższe w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z trastuzumabem czy innymi terapiami anty-HER2 [60].

Stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiązało się ponadto z ryzykiem wystąpienia zaburzeń hematologicznych, w tym neutropenii u 34,6% pacjentów, w tym u 16,5% o 3-4 stopniu nasilenia. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 0,9% pacjentów, a 0,1% przypadków zakończyło się zgonem [54]. Pacjentów należy monitorować pod kątem hematologicznych działań niepożądanych, wykonując regularnie morfologię krwi [58].

Profil bezpieczeństwa różni się pomiędzy różnymi koniugatami-lek przeciwciała. Trastuzumab derukstekan z większym prawdopodobieństwem indukujeILD/zapalenie płuc i mielosupresję niż trastuzumab emtanzyna, podczas gdy stosowanie trastuzumabu emtanzyny wiąże się z większym ryzykiem hepatotoksyczności, kardiotoxyczności i trombocytopenii niż trastuzumabu derukstekanu [61].

Toksyczność żołądkowo-jelitowa była znacznie częściej obserwowana w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią, a oprócz wymiotów obejmowała także nudności, zaparcia, obniżenie apetytu czy zmniejszenie masy ciała. W celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom zalecana jest premedykacja przed zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu [56], [58], [59].

Należy zaznaczyć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu zostały uznane przez EMA za możliwe do kontrolowania i podobne do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innych leków zawierających trastuzumab. W celu podniesienia świadomości występowania ww. opisanych działań niepożądanych, odpowiedniego monitorowania pacjentów oraz uniknięcia pomylenia trastuzumabu derukstekanu z innymi preparatami zawierającymi trastuzumab, personel medyczny otrzyma materiały edukacyjne a pacjenci kartę ostrzegawczą [54], [55], [56].

**Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej możliwych do opanowania, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, neutropenii czy dysfunkcji lewej komory serca. Niemniej jednak znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**



Pośród zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami:

- 5 skupiało się bezpośrednio na ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi [35], [36]-[37], [38], [40], [41];
- 3 skupiały się na ocenie efektywności różnych opcji terapeutycznych/koniugatów leku z przeciwciałami (w tym trastuzumabie derukstekanie) w populacji pacjentów z nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi [34], [39], [42], w tym opracowanie [34] dotyczyło specyficznie raka potrójnie ujemnego.

Kluczowe wyniki ww. opracowań zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi badania dla trastuzumabu derukstekanu w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2,**

Referencja	Populacja	Kluczowe wyniki
<b>Schettini i wsp. 2022 [34]</b>	Pacjenci z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, w tym subpopulacja z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów potrójnie ujemnym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, zastosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z sacytuzumabem gowitekaniem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu];</li> <li>- przeżycia całkowitego;</li> <li>- szanse uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p>W analizie SUCRA trastuzumab derukstekan uplasował się po sacytuzumabie gowitekaniu w prawdopodobieństwie bycia najlepszą opcją terapeutyczną w drugiej lub dalszych liniach leczenia w zakresie PFS, OS i ORR.</p>
<b>Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy badań z grupą kontrolną dla trastuzumabu derukstekanu wskazują na istotnie statystycznie dłuższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS i PFS;</li> </ul> <p>w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2+ lub niską ekspresją HER2.</p> <p>Mediana PFS wahała się od 11,1 do 22,1 miesiąca w badaniach jednoramiennych. Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na leczenie u pacjentek z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekaniem wahał się od 37% do 79,9%.</p>
<b>Cai i wsp. 2023 [38]</b>	Pacjenci z różnymi przerzutowymi nowotworami litymi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi z HER2+ lub niską ekspresją HER2, a także w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza wiąże się z istotnie statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dłuższym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby [lub zgonu];</li> <li>- większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie a także wskaźnika kontroli choroby.</li> </ul>
<b>Li i wsp. 2023 [40]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>W zidentyfikowanych badaniach odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wahał się od 36% do 80%.</p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczonych trastuzumabem derukstekaniem, obiektywną odpowiedzią na leczenie uzyskano u</p>

Referencja	Populacja	Kluczowe wyniki
		57% pacjentów, wskaźnik kontroli choroby u 96% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,64 miesiąca (wyniki podano dla wnioskowanej interwencji stosowanej w dawce 5,4 lub 6,4 mg/kg). PFS wynosił odpowiednio 9,24 miesiąca, a mediana OS – 23,87 miesiąca. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była porównywalna w przypadku zastosowania trastuzumabu derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg.
<b>Xu i wsp. 2022 [41]</b>	Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	W subpopulacji pacjentów z rakiem piersi i niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem, mediana PFS wahała się od 9,9 do 11,1 miesiąca, mediana OS od 23,4 do 29,4 miesiąca, a czas trwania odpowiedzi na leczenie od 10,7 do 11,1 miesiąca. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wahał się od 37% do 52,3%.

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu); OS – przeżycie całkowite.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami są spójne, i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w leczeniu różnych nowotworów litych, w tym pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych:

- w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oraz w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z grupą kontrolną (chemioterapią) [36]-[37], [38], [40], [41];
- w subpopulacji z rakiem potrójnie ujemnym, z niską ekspresją HER2 – wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność względem sacytuzumabu gowitekanu w zakresie OS, PFS i ORR [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41];
- w zakresie szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie [36]-[37], [41] czy wskaźnika kontroli choroby [38] w porównaniu z grupą kontrolną (chemioterapią).

**Tabela 29. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi badania dla trastuzumabu derukstekanu w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2,**

Referencja	Populacja	Kluczowe wyniki
<b>Soares i wsp. 2023 [35]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub niską ekspresją HER2, zastosowania trastuzumabu derukstekanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc wynoszącą 11,7%; niemniej jednak w subpopulacji stosującej dawkę 5,4 mg/kg częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc była niższa (10,2%) w porównaniu ze stosowaniem dawki 6,4 mg/kg (22,7%);</li> <li>- w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania wydłużenia odcinka QT wynoszącą 7,7%;</li> <li>- w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania obniżenia LVEF na poziomie 1,9%; wyniki były porównywalne w subpopulacji z HER2+ (1,97%) i z niską ekspresją HER2 (2,17%).</li> </ul>
<b>Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy badań z grupą kontrolną dla trastuzumabu derukstekanu wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia, nudności, wymiotów i zaparc dowolnego stopnia nasilenia, śródmiąższowej choroby płuc dowolnego stopnia nasilenia, względem grupy kontrolnej.</p>
<b>Cai i wsp. 2023 [38]</b>	Pacjenci z różnymi przerzutowymi nowotworami litymi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;</li> <li>- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko tego typu zdarzeń w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem.</li> </ul>
<b>Zhu i wsp. 2023 [39]</b>	Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, w tym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w zestawieniu z innymi koniugatami leków z przeciwciałami, w tym sacytuzumabem gowitekanem.</p>
<b>Li i wsp. 2023 [40]</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nudności (dowolnego stopnia nasilenia: 62%; <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia: 5%)</li> <li>- zmęczenie (dowolnego stopnia nasilenia: 44%; <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia: 6%);</li> <li>- łysienie (dowolnego stopnia nasilenia: 38%; <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia: 0,5%).</li> </ul> <p>Śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc związane z leczeniem wystąpiły u 13% pacjentów, przy czym tylko 1% przypadków było <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia.</p>
<b>Xu i wsp. 2022 [41]</b>	Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy badań jednoramiennych wskazują, że w populacji pacjentów z nowotworami litymi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nudności (dowolnego stopnia nasilenia: 72,3%);</li> <li>- obniżenie apetytu (dowolnego stopnia nasilenia: 44,3%);</li> <li>- wymioty (dowolnego stopnia nasilenia: 39,2%)</li> </ul>
<b>Fu i wsp. 2023 [42]</b>	Pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi z niską ekspresją HER2	<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów nowotworami litymi, leczonych koniugatami przeciwciał z lekami (w tym trastuzumabem derukstekanem, trastuzumabem emtanzyną) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, o dowolnym stopniu</p>



Referencja	Populacja	Kluczowe wyniki
		<p>nasilenia należą: nudności, zmęczenie i obniżenie apetytu.</p> <p>Wydaje się, że trastuzumab derukstekan charakteryzuje się wyższą średnią częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną, zwłaszcza w przypadku wyższej dawki (6,4 mg/kg co 3 tygodnie).</p>

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu różnych nowotworów litych, w tym pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych, wiąże się z:

- porównywalnym profilem bezpieczeństwa w subpopulacji z HER2+ i niską ekspresją HER2 w zakresie częstości występowania obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) [35];
- relatywnie wysoką częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc – (u około 11,7%-13% pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi) [35], [40].
- najwyższym ryzykiem wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w zestawieniu z innymi koniugatami leków z przeciwciałami, w tym sacytuzumabem gowitekanem [39];
- lepszym profilem bezpieczeństwa w przypadku zastosowania dawki 5,4 mg w porównaniu z 6,4 mg w zakresie częstości występowania śródmiąższowej choroby płuc [35];
- w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi/różnymi nowotworami litymi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą: nudności, zmęczenie, łysienie, wymioty, obniżenie apetytu [40], [41], [42];
- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:
  - anemii dowolnego stopnia nasilenia, nudności, wymiotów i zapań dowolnego stopnia nasilenia, śródmiąższowej choroby płuc dowolnego stopnia nasilenia, względem grupy kontrolnej (chemioterapii) [36]-[37];
  - zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem względem grupy kontrolnej w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami [38];
- brakiem istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko tego typu zdarzeń w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem [38].

W przypadku przeglądów systematycznych bez meta-analiz [43]-[47], z uwagi na ich daty publikacji, przytaczano wyniki badania I fazy Modi i wsp. 2020 [21], przeprowadzonego w subpopulacji pacjentów z niską ekspresją HER2. Trastuzumab derukstekan został uznany przez Nguyen i wsp. 2021 [46] za



skuteczną metodę leczenia pacjentek z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z ekspresją HER2, które są odporne na standardowe leczenie lub nie tolerują takich terapii. Najczęstsze działania niepożądane leku dotyczą przewodu pokarmowego i parametrów hematologicznych. W opracowaniu Abuhlewa i wsp. 2022 [44] analizowano częstość występowania śródmiąższowego zapalenia płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc i wskazano, że 11,4% pacjentów z różnymi nowotworami litymi doświadczyło tego typu zdarzenia podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu, w większości o 1-2 stopnia nasilenia (u 78,69% pacjentów). Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc jest dobrze opisanym, ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu zdarzeniem niepożądanym związanym z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Konieczne są dalsze badania w celu zidentyfikowania czynników ryzyka i podstawowej patofizjologii tego schorzenia, aby zapobiec jego występowaniu i opracować skuteczne strategie leczenia. Ponadto Autorzy zidentyfikowanych przeglądów systematycznych o charakterze opisowym wskazali, że w populacji pacjentów z nowotworami z ekspresją HER2 (w tym z niską ekspresją HER2), trastuzumab derukstekan stanowi obiecującą opcję terapeutyczną i oczekiwali na wyniki badania DestinyBREAST-04 będącego ówczynie w toku [43], [45], [46], [47].

**Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność trastuzumabu derukstekanu w terapii pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] [REDACTED] Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania specyficznych działań niepożądanych ocenianej interwencji, takich jak śródmiąższowa choroba płuc.**

## 10. DYSKUSJA

Nieoperacyjny/przerzutowy rak piersi jest chorobą o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, a pacjenci, u których go zdiagnozowano, doświadczają dużego obciążenia chorobą pod względem fizycznym, psychicznym, emocjonalnym i związanym ze zdolnością do wykonywania codziennych czynności. Choroba wpływa również negatywnie na status zatrudnienia oraz dobrostan fizyczny i emocjonalny ich opiekunów a także generuje wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie [153].

Przerzutowy rak piersi wciąż pozostaje nieuleczalny, a celem stosowanych terapii jest przedłużenie życia i łagodzenie objawów choroby, takich jak ból. **Wciąż poszukuje się nowych leków o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa, w jak najmniejszym stopniu wpływających na obniżenie jakości życia.**

Rak piersi jest chorobą heterogenną biologicznie, z licznymi podtypami histologicznymi, wydzielonymi na podstawie profili ekspresji receptorów na powierzchni komórki nowotworu. HER2 jest jednym z kluczowych biomarkerów służących do identyfikacji i podejmowania decyzji dotyczących leczenia.

W zależności od statusu ekspresji HER2 dotychczas wyodrębniano dwie populacje chorych: z ekspresją HER2 tj. HER2-dodatnich (HER2+) oraz bez ekspresji HER2 tj. HER2-ujemnych (HER2-). Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją, guzy z wynikiem IHC 0, 1+ oraz z wynikiem IHC 2+/ISH- uznawane są za nowotwory HER2-ujemne, podczas gdy guzy z wynikiem +3 w badaniu IHC lub amplifikacją genu *HER2* (tj. wynikiem ISH+) są uznawane za guzy HER2-dodatnie [182]. W przypadku leczenia guzów HER2+ dostępnych jest szereg ukierunkowanych opcji terapeutycznych, takich jak trastuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib, pertuzumab, tukatynib czy trastuzumabu derukstekan [174].

Z kolei pacjenci z nieoperacyjnym/przerzutowym rak piersi HER2-, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) leczeni są z zastosowaniem standardowej chemioterapii lub sacytuzumabem gowitekanem, natomiast w przypadku osób z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) stosuje się leczenie endokrynne, a w sytuacji nabycia oporności na takie leczenie lub przeciwwskazań do jego zastosowania – standardową chemioterapię jednofarmakową. Stosowane leczenie, a w szczególności chemioterapia [177], wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych, **stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia od początkowych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii.**

**Jak wskazują najnowsze badania, dotychczasowy podział na raki piersi HER2+ i HER2- może nie być prawidłowy, ponieważ na błonie komórkowej raków piersi z oceną IHC 1+ i 2+ występuje od 100 000 do 500 000 cząsteczek receptora HER2, w porównaniu z ponad dwoma milionami na błonie komórkowej raków z punktacją IHC 3+ [176]. Chociaż obecnie guzy takie klasyfikowane są jako HER2-ujemne, raki piersi wykazujące wynik IHC 1+ lub**

**2+ dla ekspresji HER2 i pozbawione amplifikacji HER2 (FISH-ujemne) nadal wykazują ekspresję HER2, aczkolwiek na znacznie niższym poziomie. Obserwacja ta stanowiła podstawę do przeprowadzenia badań, które miały na celu określenie, czy taka subpopulacja chorych, tj. z niską ekspresją HER2 (definiowana jako IHC1+ lub IHC2+/ISH-) również może odnosić korzyści ze stosowania terapii anty-HER2.**

**Jedną z opcji terapeutycznych intensywnie badanych w leczeniu różnych nowotworów litych z HER2+ jak również nowotworów z niską ekspresją HER2 jest trastuzumab derukstekan, czyli wnioskowana interwencja.**

### **Omówienie wyników analizy klinicznej**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, otwarte, rejestracyjne badanie kliniczne III fazy o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14], którego celem była ocena efektywności stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. W badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niejasne, pomimo, że badanie było otwarte tj. pacjenci i lekarze niezamaskowani. Niemniej jednak z uwagi na różne drogi podawania poszczególnych chemioterapii jednolekowych w ramieniu kontrolnym (dożylnie, doustnie) i różne cykle ich stosowania (21- vs 28-dniowe), zastosowanie zamaskowania był niemożliwe. Ponadto główny punkt końcowy oraz odpowiedź na leczenie podlegała zamaskowanej, centralnej, niezależnej ocenie, zatem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie dla tych punktów końcowych. Brak zamaskowania nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny kluczowych punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite czy przeżycie wolne od progresji choroby, natomiast potencjalnie może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa.

Odnaleziono ponadto następujące badania o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED]:

- badanie prospektywne, kohortowe, II fazy o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20], którego jakość oceniono jako średnią w skali NOS;
- badanie prospektywne, kohortowe, fazy Ib - Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], którego jakość oceniono jako średnią w skali NOS;
- badanie prospektywne, kohortowe, II fazy o akronimie DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26], którego jakość oceniono jako wysoką w skali NOS;

- badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne - Bieth i wsp. 2023 [27], któremu przyznano 5/8 punktów w skali NICE.

Wiarygodność zidentyfikowanego opisu pojedynczego przypadku, Al-Tweigeri 2023 [28] oceniono jako niską.

### **Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z założeniami zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM [150]**

Do badania DESTINY-Breast04 [1]-[14], kwalifikowano pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 (definiowaną jako IHC1+ lub IHC2+/ISH-), którzy otrzymali wcześniej chemoterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Pacjentów włączano niezależnie od statusu ekspresji receptorów hormonalnych (HR); w przypadku pacjentów z udokumentowaną ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) kryterium włączenia była udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią [1].

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że w badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] około 70% pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych było leczonych wcześniej inhibitorami CDK, a około 99% - terapią endokrynną. Ponadto blisko 100% pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię, której mediana liczby linii wynosiła 3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podobnie w badaniach o niższej wiarygodności (tj. w kohortach z tych badań, stanowiących przedmiot zainteresowania, z uwagi na cel analizy) DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26], Bieth i wsp. 2023 [27] czy AI-Tweigeri 2023 [28] uczestniczyli dorośli pacjenci z rakiem piersi nieoperacyjnym/przerzutowym, z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczeni (co najmniej jedną linią chemioterapii), u których niemożliwe było zastosowanie terapii endokrynej (w przypadku osób z HR+). W badaniu DEBBRAH [24]-[26] byli to specyficznie pacjenci z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu.

[REDACTED]

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej, trastuzumab derukstekan stosowano w monoterapii, w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Enhertu® [54], tj. 5,4 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, w postaci dożylniej.

**W związku z powyższym reprezentatywność interwencji w badaniu DESTINY-Breast04 oraz pozostałych badaniach dla trastuzumabu derukstekanu włączonych do niniejszego opracowania można uznać za bardzo wysoką.**

**W kwestii komparatora**, w badaniu DESTINY-Breast04 stosowano komparator zbiorczy tj. jednolekową chemioterapię wybraną przez lekarza spośród 5 opcji: erybuliny, kapecytabiny, gemcytabiny, paklitakselu lub nab-paklitakselu. Dawkowanie ww. opcji było zgodne z zalecanymi w ChPL [180], [181] i/lub wytycznymi PTOK z 2020 roku, obowiązującymi w Polsce [182]. Zastosowanie zbiorczego komparatora w grupie kontrolnej, złożonego z kilku opcji terapeutycznych, spośród których lekarz wybiera jedną dla indywidualnego pacjenta, stanowi częstą praktykę w badaniach randomizowanych dla leków stosowanych w terapii raka piersi. Pomimo, że erybulina jak i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce, to zastosowanie powyższych substancji w ramach grupy kontrolnej uznaje się za zasadne, ponieważ są one wymieniane przez wytyczne postępowania klinicznego jako preferowane schematy leczenia. Należy zaznaczyć, że spośród chemioterapii w ramieniu kontrolnym znajdują się przedstawiciele z 3 zalecanych grup terapeutycznych: antymetabolit (kapecytabina, gemcytabina), inhibitor mikrotubul (erybulina) oraz taksanów (paklitaksel, nab-paklitaksel). Ponadto, zarówno wytyczne [182], [187], jak i EPAR [56], wskazują, że nie jest ustalony

konkretny schemat leczenia u pacjentów z wnioskowanej populacji. Podobną praktykę (tj. jednolekową chemioterapię wybraną przez lekarza) zastosowano w badaniu ASCENT [31]-[33] dla refundowanego sacytuzumabu gowitekanu, wykorzystanym do przeprowadzenia porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych, czy też w badaniach dla refundowanych inhibitorów PARP – olaparybu [183], talazoparybu [184].

**Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest stosunkowo wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji. Reprezentatywność komparatora oceniono jako umiarkowaną, ze względu na fakt, że nie wszystkie opcje w chemioterapii w grupie kontrolnej są refundowane w Polsce.**

#### **Punkty końcowe oceniane w badaniach**

W badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] oraz pozostałych badaniach dla trastuzumabu derukstekanu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji czy czas przeżycia całkowitego, które są standardowo ocenianymi punktami końcowymi w schorzeniach onkologicznych. W związku z tym, że celem leczenia jest zatrzymanie i spowolnienie progresji choroby, w badaniach oceniano także odpowiedź na leczenie we kryteriów mRECIST 1.1 lub RECIST 1.1, a także czas do uzyskania i czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Co istotne, oceniano ponadto jakość życia związaną ze zdrowiem, za pomocą specyficznych kwestionariuszy dedykowanych pacjentom z rakiem piersi czy ogólnie z nowotworami. W związku z działaniami niepożądanymi indukowanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami wywołanymi nowotworem, jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma duże znaczenie i stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii.

#### **Omówienie wyników analizy klinicznej**

W badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] wykazano, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 było lepszym podejściem terapeutycznym w porównaniu z chemioterapią jednolekową. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o około 50% niższe, a ryzyko zgonu o 36% w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji niż w przypadku chemioterapii wybranej przez lekarza, niezależnie od statusu ekspresji receptorów hormonalnych. Chociaż w badaniu DESTINY-Breast04 subpopulacja bez receptorów hormonalnych była nieliczna, odsetek pacjentek z chorobą bez ekspresji receptorów hormonalnych był reprezentatywny dla częstości występowania tej choroby w populacji z niską ekspresją HER2. Analiza

przeprowadzona przez badacza wskazywała na liczbowo krótszą medianę PFS (o około miesiąc) zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, w porównaniu z oceną BICR, w populacji ogólnej pacjentów jak i subpopulacji z HR+. Niemniej jednak mediana PFS w grupie stosującej wnioskowaną interwencję była około dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej, zatem obserwowana tendencja była zbieżna z wynikami bardziej wiarygodnej oceny BICR, i wskazywała na istotną korzyść ze stosowania trastuzumabu derukstekanu.

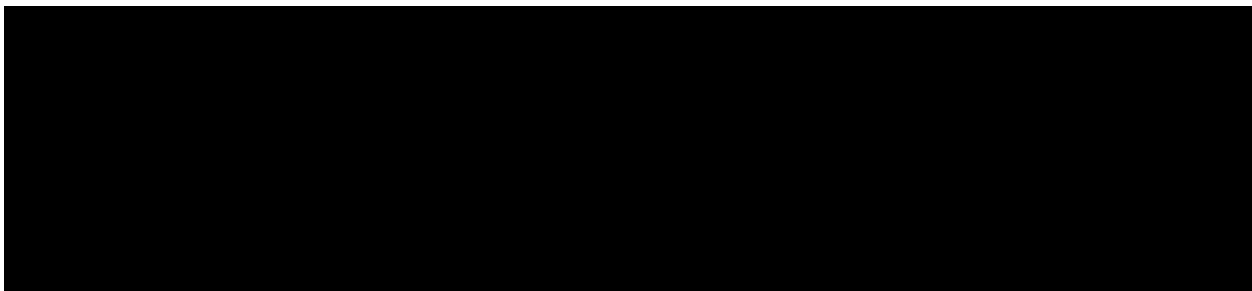
Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu w badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] była przeprowadzana przez BICR zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST, wersji 1.1. Ogółem u 4,6% pacjentów z grupie badanej i 12% w grupie kontrolnej nie było możliwe przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie; w badaniu nie podano przyczyn takiego stanu. Niemniej jednak w populacji ogólnej pacjentów u 52,3% pacjentów uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, podczas gdy w badaniach I/II fazy DAISY [15]-[20] i Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23] odsetek ten był niższy i wynosił odpowiednio 37,5% i 33%. Może to wynikać z faktu, że w badaniu Modi i wsp. 2020 [21]-[23] uczestniczyli pacjenci znacznie bardziej obciążeni chorobą, tj. oporni na leczenie standardowe lub nietolerujący takiego leczenia lub dla których nie było dostępne żadne standardowe leczenie (mediana liczby wcześniejszych linii leczenia: 7,5); podobnie w badaniu DAISY [15]-[20] u blisko 66% chorych z kohorty z niską ekspresją HER2 występowało znaczne obciążenie przerzutami ( $\geq 3$  przerzuty), a liczba wcześniejszych linii leczenia u ponad 50% chorych wynosiła co najmniej 5 – u takich chorych, wcześniej intensywnie leczonych, u których wyczerpały się możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych znacznie trudniej uzyskać odpowiedź na leczenie. W przypadku retrospektywnego badania Bieth i wsp. 2023 [27], odsetek pacjentów z ORR, dla których mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 4, został oszacowany na 61% w subpopulacji HR+ i 50% z HR-, co jest wartością zbliżoną do uzyskanej w badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14].

Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] był podobny do dotychczas ustalonego i poznanego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, w którym to wskazaniu wnioskowana interwencja jest refundowana w Polsce od listopada 2023 roku [174]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3. lub wyższego była neutropenia w obu grupach, ale częstość występowania neutropenii z gorączką była niewielka. Większość przypadków związanej z leczeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc stwierdzona w tym badaniu miała charakter łagodny lub umiarkowany, co było zasadniczo zgodne z częstością obserwowaną w poprzednich badaniach, w populacji z HER2+ [185], a także w badaniach o niższej wiarygodności (częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc wahająca się od 4,8% [21]-[23] do 16,7% [24]-[26]).



Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc pozostają poważnym ryzykiem związanym ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu. W badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] przestrzegano aktualnych wytycznych dotyczących monitorowania chorych i prowadzenia badań obrazowych w celu identyfikacji potencjalnych przypadków śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc; w przypadku wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia tego typu zdarzeń przerywano leczenie z wczesnym wdrożeniem leczenia glikokortykosteroidami, zgodnie z zaleceniami, w celu zminimalizowania poważnych powikłań. Działania uświadamiające i badania nad czynnikami ryzyka śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc są w toku. Należy zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa różni się pomiędzy różnymi koniugatami-lek przeciwciała. Trastuzumab derukstekan z większym prawdopodobieństwem indukujeILD/zapalenie płuc i mielosupresję niż trastuzumab emtanzyna, podczas gdy stosowanie trastuzumabu emtanzyny wiąże się z większym ryzykiem hepatotoksyczności, kardiotoxyczności i trombocytopenii niż trastuzumabu derukstekanu [61]. Pomimo, że w badaniu DESTINY-Breast04 [1]-[14] stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca o 2. stopniu nasilenia, wyniki analizy danych z bazy VigiBase dla 41 976 pacjentów stosujących różne terapie przeciwnowotworowe wskazują, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z rakiem piersi było niższe od ryzyka zaobserwowanego podczas stosowania trastuzumabu czy innych terapii anty-HER2 [60].

Nie zidentyfikowano żadnego badania uwzględniającego bezpośrednie porównanie trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem w rozpatrywanej populacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy klinicznej. W celu porównania efektów stosowania trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem opisano otrzymane od Zamawiającego opracowanie Sloof i wsp. 2022 [29], oparte na przeglądzie systematycznym [30], z porównaniem pośrednim obu opcji terapeutycznych. Przeprowadzenie porównania pośredniego trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem, z zastosowaniem chemioterapii jednolekowej wybranej przez lekarza jako wspólnego komparatora było możliwe po wykorzystaniu danych dla subpopulacji z niską ekspresją HER2/HR- z badania DESTINY-Breast04 [1]-[14] oraz badania ASCENT [31]-[33] (badanie RCT dla sacytuzumabu gowitekanu). Ograniczenia porównania pośredniego zostały omówione szczegółowo w rozdziale 11.





**Wysoka efektywność trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanej populacji pacjentów została dostrzeżona w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej.** Niemieckie wytyczne opracowane przez *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) w 2023 roku [188] zalecają zastosowanie trastuzumabu derukstekanu u pacjentów wcześniej przeleczonych, z niską ekspresją HER2, podobnie jak najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2023 roku które wskazują, że **trastuzumab derukstekan jest preferowaną opcją w II linii leczenia pacjentów z nawrotowym nieresekcyjnym (lokalnie lub regionalnie) rakiem piersi lub chorobą w stadium IV, z opornością na terapię endokrynną i niską ekspresją HER2.** Trastuzumab derukstekan może być rozważony do stosowania w dalszych liniach leczenia, jeżeli nie został zastosowany w II linii leczenia [187]. Również w najnowszych wytycznych *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [160], [159] zaznaczono, że w przypadku pacjentów z przerzutami, z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) można kwalifikować chorych do leczenia ukierunkowanego trastuzumabem derukstekanem.

### **Podsumowanie**

**Terapia trastuzumabem derukstekanem jest wysoce skuteczna w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych, w zakresie możliwości uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie, osiągnięcia długotrwałego braku progresji choroby, co przekłada się na wydłużenie o ponad pół roku przeżycia całkowitego. Stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z wystąpieniem najczęściej możliwych do opanowania, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, neutropenii czy dysfunkcji lewej komory serca. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

## **11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ**

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

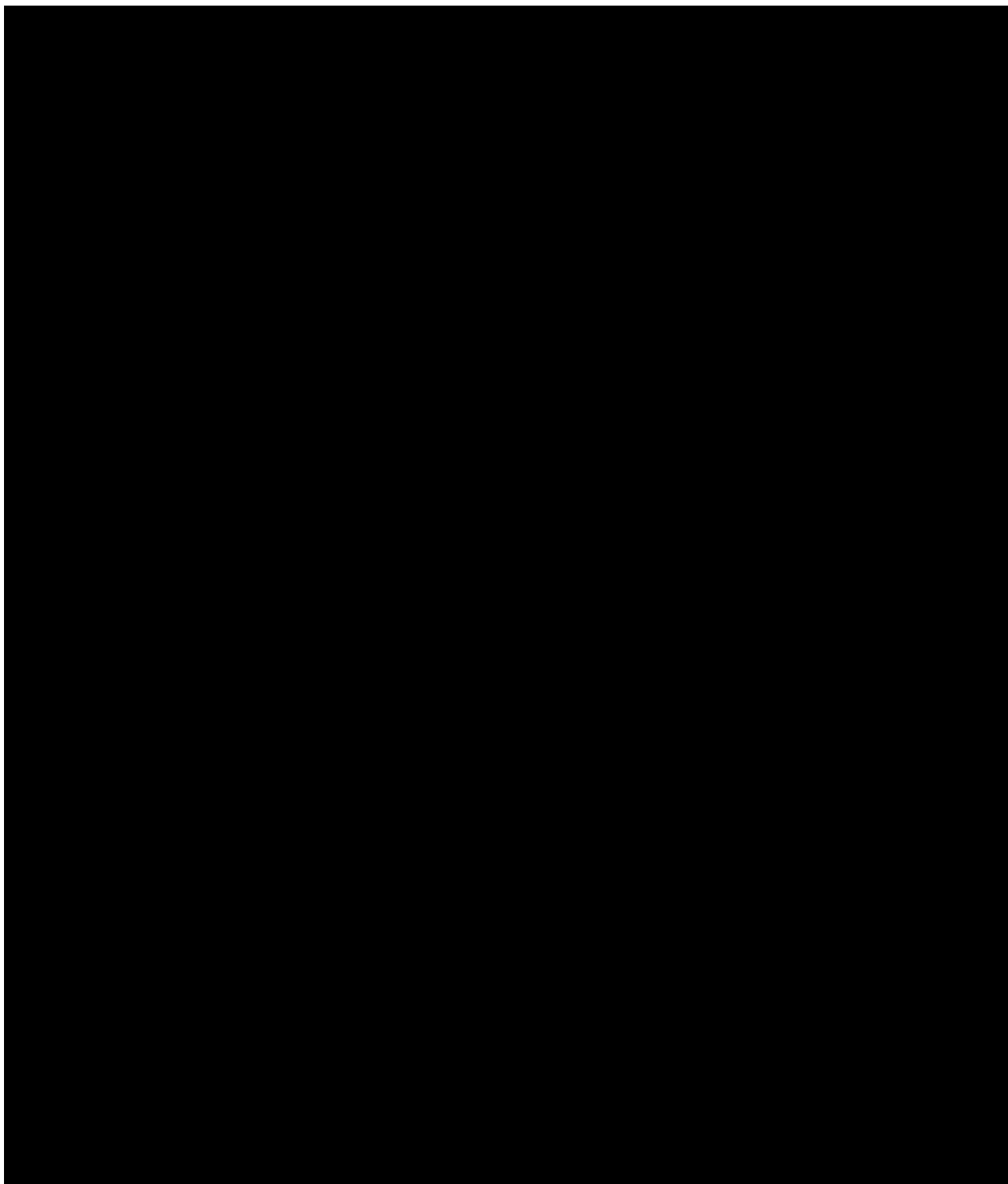
### **Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanej populacji należą:**

- brak badań z bezpośrednim porównaniem trastuzumabu derukstekanu z jednym z komparatorów – sacytuzumabem gowitekanem, w subpopulacji pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego.

### **Ograniczenia badania RCT dla trastuzumabu derukstekanu o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14]:**

- relatywnie niewielki odsetek włączonych pacjentów z rakiem bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) - badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu ekspresji receptorów hormonalnych, ale po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+, co miało odzwierciedlać odsetek pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- komparatorem zbiorczym w badaniu była chemioterapia lekowa wybrana przez lekarza spośród 5 opcji, z których erybulina i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce, w związku z czym nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej interwencji; niemniej jednak zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, żadna z chemioterapii jednolekowych zalecanych do stosowania we wnioskowanym wskazaniu nie jest preferowana względem innych, a ich skuteczność uważana jest za porównywalną;
- badanie otwarte, pacjenci i lekarze niezamaskowani; niemniej jednak z uwagi na różne drogi podawania poszczególnych chemioterapii jednolekowych w ramieniu kontrolnym (dożylnie, doustnie) i różne cykle ich stosowania (21- vs 28-dniowe), zastosowanie zamaskowania było niemożliwe; niemniej jednak główny punkt końcowy oraz odpowiedź na leczenie podlegała zamaskowanej, centralnej, niezależnej ocenie, zatem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie dla tych punktów końcowych. Brak zamaskowania nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite, natomiast potencjalnie może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa;
- w badaniu około 48% pacjentów stanowiły osoby rasy białej;

- brak ostatecznych wyników z zakresu przeżycia całkowitego;
- ogółem w grupie badanej 99,5% pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku, natomiast w grupie kontrolnej – 93,5% chorych, głównie z powodu wycofania zgody przed rozpoczęciem leczenia (dysproporcja pomiędzy grupami);
- u 4,6% pacjentów z grupie badanej i 12% w grupie kontrolnej nie było możliwe przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie; w badaniu nie podano przyczyn takiego stanu.



### **Ograniczenia badania o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20]:**

- badanie kohortowe, II fazy, otwarte, którego celem było porównanie efektów stosowania trastuzumabu derukstekanu w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na statusu ekspresji HER2; tylko w jednej kohorcie uczestniczyli pacjenci z niską ekspresją HER2;
- relatywnie niewielka liczba pacjentów w kohorcie z niską ekspresją HER2 (N=74);
- w referencji wyniki z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi zostały przedstawione w nieczytelnej tabeli w suplemencie (Extended Data Table 2), co uniemożliwiło ekstrakcję danych;
- badanie jeszcze trwa, nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

### **Ograniczenia badania Modi i wsp. 2020 (fazy 1b badania NCT02564900, dla kohort z rakiem piersi i niską ekspresją HER2) [21]-[23]:**

- badanie kohortowe, I fazy – celem badania było ustalenie odpowiedniej dawki trastuzumabu derukstekanu do dalszych faz badań klinicznych, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, z różnym poziomem ekspresji HER2; jedynie w fazie Ib w jednej z kilku kohort uwzględniono wnioskowaną populację i interwencję; wyniki z zakresu bezpieczeństwa tej subpopulacji przedstawiono w publikacji pełnotekstowej i na stronie rejestru badań klinicznych;
- większość wyników z zakresu skuteczności dla wnioskowanej populacji i interwencji było dostępnych jedynie na stronie rejestru badań klinicznych, ponieważ w publikacji pełnotekstowej Modi i wsp. 202 [21] większość wyników podano łącznie dla grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem w zarejestrowanej dawce 5,4 mg/kg (N=21) i niezarejestrowanej aktualnie dawce 6,4 mg/kg co 3 tygodnie (N=33), co jest niezgodne z przyjętymi założeniami odnośnie dawkowania w analizie klinicznej;
- nie było możliwe oszacowania mediany OS i PFS w kohorcie pacjentów z rakiem piersi i niską ekspresją HER2, stosujących trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg;
- niewielka liczba pacjentów w kohorcie z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 (N=21).

### **Ograniczenia badania DEBRAH (NCT04420598) [24]-[26]:**

- badania otwarte, kohortowe, II fazy – spośród 5 kohort, jedynie w kohorcie 4 uwzględniono wnioskowaną populację pacjentów (w przypadku kohorty 2, wyniki przedstawiono dla pacjentów z HER2+);
- nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych, nie opublikowano ostatecznych wyników badania – stąd szczytkowe dane dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, opublikowane jedynie w abstrakcie konferencyjnym;
- brak danych na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów z kohorty 4 (podano jedynie informacje o medianie liczby wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych);
- nie opublikowano ostatecznych wyników badania;
- do badania kwalifikowano jedynie pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego;

- niska liczba pacjentów w poszczególnych kohortach (<10).

#### **Ograniczenia badania Bieth i wsp. 2023 [27]:**

- badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, opisane jedynie w postaci abstraktu;
- niska liczba pacjentek uwzględnionych w badaniu N=22);
- brak definicji części ocenianych punktów końcowych (kryteriów odpowiedzi na leczenie).

#### **Ograniczenia badania Al-Tweigeri 2023 [28]:**

- opis pojedynczego przypadku;
- brak konkretnych wyników z zakresu skuteczności klinicznej.

#### **Ograniczenia opracowań wtórnych [przeглядów systematycznych] włączonych do analizy klinicznej:**

- Schettini i wsp. 2022 [34] – tylko ocena skuteczności terapii, ograniczona do pacjentów z rakiem potrójnie ujemnym;
- Soares i wsp. 2023 [35] – tylko ocena bezpieczeństwa terapii; włączano pacjentów zarówno z HER2+ jak i z niską ekspresją HER2 – większość wyników podana łącznie; włączano pacjentów stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – większość wyników podana łącznie, tylko niektóre wyniki podano w subpopulacji leczonej rekomendowaną dawką;
- Dowling i wsp. 2023 [36]-[37] - włączano pacjentów zarówno z HER2+ jak i z niską ekspresją HER2 – wyniki podano łącznie; włączano pacjentów stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – wyniki podano łącznie;
- Cai i wsp. 2023 [38] - włączano pacjentów zarówno z HER2+ jak i z niską ekspresją HER2 z różnymi nowotworami litymi, w tym głównie z rakiem piersi – wyniki meta-analizy podano łącznie; włączano pacjentów stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – wyniki meta-analizy podano łącznie;
- Zhu i wsp. 2023 [39] - włączano pacjentów zarówno z różnymi nowotworami litymi – większość wyników meta-analiz podano łącznie; włączano pacjentów stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – wyniki większości meta-analizy podano łącznie;
- Li i wsp. 2023 [40] - włączano pacjentów z rakiem piersi zarówno z HER2+ jak i z niską ekspresją HER2, stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – dla których wyniki analizy profilu bezpieczeństwa podano łącznie;
- Xu i wsp. 2022 [41] – dla danych z zakresu skuteczności klinicznej dokonano jedynie zestawienia wyników; włączano pacjentów zarówno z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analiz podano łącznie dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii; włączano pacjentów stosujących trastuzumab derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg – wyniki większości meta-analizy podano łącznie dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii;

- Fu i wsp. 2023 [42] – w opracowaniu skupiono się jedynie na ocenie bezpieczeństwa koniugatów leków z przeciwciałami w leczeniu różnych nowotworów litych, w tym pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2; część wyników podana dla wszystkich ocenianych koniugatów i dawek;
- Indini i wsp. 2021 [43] – przegląd systematyczny o charakterze opisowym, z uwagi na datę publikacji uwzględniono jedynie badanie Modi i wsp. 2020; szcątkowy opis metodologii opracowania;
- Abuhlewa i wsp. 2022 [44] - przegląd systematyczny o charakterze opisowym, skupiono się w nim jedynie na ocenie bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w leczeniu różnych nowotworów litych, analizując częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc; część wyników podana dla wszystkich ocenianych dawek;
- Adams i wsp. 2021 [45], Nguyen i wsp. 2021 [46], Bartsh 2020 [47] - przeglądy systematyczne o charakterze opisowym, z uwagi a datę publikacji uwzględniono w nich jedynie badanie Modi i wsp. 2020.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała anti-HER2 z lekiem o nowatorskim sposobie działania, który umożliwia ukierunkowane dostarczanie ładunku cytotoksycznego, derukstekanu, do komórek nowotworowych. Trastuzumab derukstekan wykazuje silniejsze działanie hamujące topoizomerazę I i działanie przeciwnowotworowe niż inne analogi kamptotecyny.
- II.** Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie DESTINY-Breast04 wskazują, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2:
- wiąże się z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, a korzystne efekty obserwowane się niezależnie od statusu ekspresji receptorów hormonalnych;
  - wiąże się z istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy kontroli choroby; jednocześnie czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej wnioskowaną interwencją był blisko dwukrotnie dłuższy w porównaniu z grupą kontrolną;
  - pozwala dłużej utrzymać lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem, w postaci wydłużenia czasu do pogorszenia stanu zdrowia;
  - wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, prowadzących do przerwania dawkowania leku, natomiast z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, pomimo, że czas ekspozycji na leczenie był ponad 2-krotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej. Do częstych działań niepożądanych obserwowanych w czasie terapii wnioskowaną interwencją należały nudności i wymioty, anemia i trombocytopenia, występujące z większą częstością w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem, ale jednocześnie ryzyko neutropenii i leukopenii było niższe w grupie badanej.
- III.** Dane ze zidentyfikowanych dla trastuzumabu derukstekanu badań nierandomizowanych, stanowią rozszerzenie i uzupełnienie wyników badania DESTINY-Breast04, potwierdzając korzystne efekty leczenia wnioskowaną interwencją, w tym w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, mocno obciążonych przerzutami i wcześniej bardzo intensywnie leczonych.

- V.** Dane z referencji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań/zdarzeń niepożądanych, najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, zazwyczaj możliwych do opanowania. Do typowych działań niepożądanych, specyficznych dla trastuzumabu derukstekanu należy śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenia płuc czy dysfunkcji lewej komory serca – należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń.

**Podsumowując, wykazano korzyści kliniczne ze stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie, rozszerzenie refundacji trastuzumabu derukstekanu o pacjentów z niską ekspresją HER2 pozwoliłoby na dostęp do efektywnej terapii wszystkim chorym, które mogłyby odnieść korzyści ze stosowania tego leku, stanowiąc odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby tej populacji.**



## 13. BIBLIOGRAFIA

### A. Badania pierwotne włączone

#### *Badanie RCT BREAST-Destiny04*

- [1] Modi S, Jacot W, Yamashita T i wsp. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
- [2] Narayan P, Dilawari A, Osgood C i wsp. US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-xki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108-2116.
- [3] Cameron DAA, Jacot W, Yamashita T i wsp. 192MO DESTINY-Breast04 subgroup analyses of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with human epidermal growth factor 2 (HER2)-low, estrogen-receptor (ER) expression immunohistochemistry (IHC) 0-10% metastatic breast cancer (mBC). *ESMO Open* 2023 8:1 Supplement 4 Article Number 101381. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-congress/destiny-breast04-subgroup-analyses-of-trastuzumab-deruxtecan-t-dxd-vs-treatment-of-physician-s-choice-tpc-in-patients-pts-with-human-epiderma>
- [4] Fehm TN, Cottone F, Dunton K i wsp. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast02, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC). *ESMO Open* 2023 8:1 Supplement 4 Article Number 101375.
- [5] Harbeck N, Modi S, Jacot W i wsp. Trastuzumab deruxtecan vs treatment of physician's choice in patients with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer: subgroup analyses from DESTINY-Breast04. *Cancer research*, 2023, 83(5). [https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5\\_Supplement/P1-11-01/717349/Abstract-P1-11-01-Trastuzumab-deruxtecan-vs](https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/P1-11-01/717349/Abstract-P1-11-01-Trastuzumab-deruxtecan-vs)
- [6] Modi S, Jacot W, Yamashita T i wsp. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(17); LBA3-LBA3. [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.17\\_suppl.LBA3?role=tab](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3?role=tab)
- [7] Modi S, Ohtani S, Lee CC i wsp. A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's choice in HER2-low breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS1102](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS1102)
- [8] Modi S, Niikura N, Yamashita T i wsp. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low, hormone receptor-positive (HR+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Exploratory biomarker analysis of DESTINY-Breast04. *Journal of Clinical Oncology* 2023, 41, 16 suppl: 1020-1020. <https://d32wbias3z7pxg.cloudfront.net/meeting/299/abstract/pdf/299-14987-219707.pdf>
- [9] Prat A, Modi S, Tsurutani J i wsp. Determination of HER2-low status in tumors of patients with unresectable and/or metastatic breast cancer in DESTINY-Breast04. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5\\_Supplement/HER2-18/717267/Abstract-HER2-18-HER2-18-Determination-of-HER2-low](https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/HER2-18/717267/Abstract-HER2-18-HER2-18-Determination-of-HER2-low)
- [10] Rugo HS, Jacot W, Tokunaga E i wsp. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial. *ESMO Open* 2023 8:1 Supplement 4 Article Number 101374.
- [11] Ueno NT, Jacot W, Yamashita T i wsp. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S632-S633.
- [12] Zaman K, Modi S, Ohtan S i wsp. A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice in HER2-low breast cancer (DESTINY-Breast04). *Swiss Medical Weekly* 2020 150: SUPPL 247 (28S-29S).
- [13] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03734029>

[14] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE>

*Badanie DAISY (jedna z kohort jest ok)*

[15] Mosele F, Deluche E, Lusque A i wsp. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. Dodatkowe wyniki: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02478-2#Sec22>

[16] Mosele MF, Lusque A, Dieras VC i wsp. LBA72 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Annals of oncology*, **2022**, 33, S1440.

[17] Epailard N, Lusque A, Pistilli B i wsp. Antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with metastatic breast cancer (mBC) and brain metastases (BMs) from DAISY trial. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 7 (S656-).

[18] Mosele MF, Lusque A, Dieras V i wsp. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 3 (S123-).

[19] Diéras V, Deluche E, Lusque A i wsp. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Research* 2022 82:4 SUPPL. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4\\_Supplement/PD8-02/681477/Abstract-PD8-02-Trastuzumab-deruxtecan-T-DXd-for](https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4_Supplement/PD8-02/681477/Abstract-PD8-02-Trastuzumab-deruxtecan-T-DXd-for)

[20] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04132960>

*Badanie Ib fazy, wyniki dla subpopulacji HER2-low z rakiem piersi*

[21] Modi S, Park H, Murthy RK i wsp. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results from a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1887-1896.

[22] Modi S, Tsurutani J, Takahashi S i wsp. Safety and efficacy results from a phase 1 study of DS-8201a in patients with HER2 expressing breast cancers. *Cancer Research* 2018 78:4 Supplement 1. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/78/4\\_Supplement/PD3-07/633017/Abstract-PD3-07-Safety-and-efficacy-results-from-a](https://aacrjournals.org/cancerres/article/78/4_Supplement/PD3-07/633017/Abstract-PD3-07-Safety-and-efficacy-results-from-a)

[23] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564900>

*Badanie DEBBRAH – tylko dla kohorty z HER2 low*

[24] Pérez-García JM, Batista MV, Cortez P i wsp. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157-166.

[25] Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez-Castedo P i wsp. Trastuzumab Deruxtecan in patients with Unstable Central Nervous System Involvement from HER2-Low Advanced Breast Cancer: The DEBBRAH Trial. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5\\_Supplement/PD7-02/716981/Abstract-PD7-02-Trastuzumab-Deruxtecan-in-patients](https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/PD7-02/716981/Abstract-PD7-02-Trastuzumab-Deruxtecan-in-patients)

[26] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04420598>

*Badanie RWE*

[27] Bieth C, Benderra MA, Tichoue HF i wsp. Trastuzumab-deruxtecan in HER2-low metastatic/unresectable breast cancer: Real life data in two Parisian centers. *Journal of Clinical Oncology* 2023, 41, 16\_suppl, e13130-e13130. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e13130](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13130)

*Opisy przypadku*

[28] Al-Tweigeri T. Fam-Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) Induced Pyloric Perforation in Hormone Receptor-positive/HER2-low Expresses Metastatic Breast Cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2023;17(1):1-3.

## B. Przeglądy systematyczne włączone

### Przegląd systematyczny z NMA dostarczony przez Zamawiającego wraz z kluczowymi głównymi referencjami do badania ASCENT

- [31] Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM i wsp. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1529–41. [badanie ASCENT]
- [32] Bardia A, Tolaney SM, Punie K i wsp. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021 Sep;32(9):1148–56. badanie ASCENT]
- [33] Hurvitz, A. Bardia, K. Punie i wsp. 168P - Sacituzumab Govitecan (SG) efficacy in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status: Findings from the Phase 3 ASCENT study. In 2022. badanie ASCENT, subpopulacja z niską ekspresją HER2]

#### Pozostałe przeglądy systematyczne

- [34] Schettini F, Venturini S, Giuliano M i wsp. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2022; 111:102468.
- [35] Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL i wsp. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO Open*. 2023;8(4):101613.
- [36] Dowling GP, Daly GR, Keelan S i wsp. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2023; S1526-8209(23)00231-8
- [37] Dowling G, Daly G, Keelan S i wsp. Efficacy & safety of trastuzumab deruxtecan in breast cancer: A systematic review & meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2023 49:5 (e254-e255)
- [38] Cai ZL, Yang HT, Huang T i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 3 randomized controlled trials. *Am J Cancer Res*. 2023;13(8):3266-3274.
- [39] Zhu Z, Shen G, Li J i wsp. Incidence of antibody-drug conjugates-related pneumonitis in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023; 184:103960.
- [40] Li Z, Guo S, Xue H i wsp. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in the treatment of HER2-low/positive advanced breast cancer: a single-arm meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1183514.
- [41] Xu H, Zhang H, Guo W i wsp. Safety and efficacy profile of Trastuzumab deruxtecan in solid cancer: pooled reanalysis based on clinical trials. *BMC Cancer*. 2022;22(1):923.
- [42] Fu Z, Liu J, Li S i wsp. Treatment-related adverse events associated with HER2-Targeted antibody-drug conjugates in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2023 55 Article Number 101795.
- [43] Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4774.
- [44] Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, Nagasaka M. Trastuzumab Deruxtecan-Induced Interstitial Lung Disease/Pneumonitis in ERBB2-Positive Advanced Solid Malignancies: A Systematic Review. *Drugs* 2022 82:9 (979-987)
- [45] Adams E, Wildiers H, Neven P, Punie K. Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibody-drug conjugates in the breast cancer treatment landscape. *ESMO Open*. 2021;6(4):100204.
- [46] Nguyen X, Hooper M, Borlagdan JP, Palumbo A. A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2021;55(11):1410-1418.
- [47] Bartsch R. Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(9):901-910.

### C. Badania w toku

- [48] Breast06 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425>
- [49] Breast06 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/SE>
- [50] Bardia A, Barrios C, Dent R i wsp. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice of chemotherapy in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2 lowmetastatic breast cancer whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting: randomized, global phase 3 trial (DESTINY-Breast06). *Cancer research*, **2021**, 81(4 SUPPL). [https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/4\\_Supplement/OT-03-09/647876/Abstract-OT-03-09-Trastuzumab-deruxtecán-T-DXd-DS](https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/4_Supplement/OT-03-09/647876/Abstract-OT-03-09-Trastuzumab-deruxtecán-T-DXd-DS)
- [51] DESTINY-Breast15 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950945>
- [52] PROVIDENCE <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05573893>
- [53] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05945732>

### D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

- [54] ChPL Enhertu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf)
- [55] EPAR streszczenie [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview_pl.pdf)
- [56] EPAR pełny [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [57] RMP [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/enhertu-epar-risk-management-plan-summary\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/enhertu-epar-risk-management-plan-summary_.pdf)
- [58] FDA ulotka [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf)
- [59] Lareb  
<https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01FD04&drug=ENHERTU+%28TRASTUZUMAB+DERUXTECA+N%29>
- [60] Waliany S, Caswell-Jin J, Riaz F i wsp. Pharmacovigilance Analysis of Heart Failure Associated with Anti-HER2 Monotherapies and Combination Regimens for Cancer. *JACC: CardioOncology* 2023 5:1 (85-98).
- [61] Ma P, Tian H, Shi Q i wsp. High risks adverse events associated with trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecán for the treatment of HER2-positive/mutated malignancies: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. [In Process] *Expert Opinion on Drug Safety* 2023 22:8 (685-696).

### E. Wykluczone opracowania wtórne

*Opracowanie wtórne nie oparte na przeglądzie systematycznym*

- [62] Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C i wsp. Antibody-drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(2):165-182.
- [63] Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast.* 2022 Mar; 62(Suppl 1): S12–S16.
- [64] Lee J, Hee Park Y. Trastuzumab deruxtecán for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(1):7-19.
- [65] Rugo HS, Bianchini G, Cortes J i wsp. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecán in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022; 7(4): 100553.
- [66] Nicolò E, Zagami P, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol.* 2020;32(5):494-502.
- [67] Nicolò E, Tarantino P, Curigliano G. Biology and Treatment of HER2-Low Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(1):117-132.
- [68] Giugliano F, Curigliano G, Tarantino P. HER2-low expression in breast oncology: treatment implications in the smart chemotherapy era. *Eur J Cancer Prev.* 2023;32(2):149-154.
- [69] Andrikopoulou A, Zografos E, Liontos M i wsp. Trastuzumab Deruxtecán (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(3): e212-e219.

- [70] Ocaña A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):15.
- [71] Exman P, Tolane SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021;19(1):40-50.
- [72] Nur Husna SM, Wong KK. Margetuximab and trastuzumab deruxtecan: new generation of anti-HER2 immunotherapeutic agents for breast cancer. *Mol Immunol.* 2022; 152:45-54.
- [73] Lüftner D. New treatment options for hormone receptor positive breast cancer in 2023. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023;35(1):62-66.
- [74] Fan P, Xu K. Antibody-drug conjugates in breast cancer: Marching from HER2-overexpression into HER2-low. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878(1):188849.
- [75] von Arx C, De Placido P, Caltavitaro A i wsp. The evolving therapeutic landscape of trastuzumab-drug conjugates: Future perspectives beyond HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023; 113:102500.
- [76] Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N i wsp. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36.
- [77] Corti C, Giugliano F, Nicolò E i wsp. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(5):468-478.
- [78] Schlam I, Tolane SM, Tarantino P i wsp. How I treat HER2-low advanced breast cancer. *Breast.* 2023; 67:116-123.
- [79] Xu Z, Guo D, Jiang Z i wsp. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *Eur J Med Chem.* 2019; 183:111682.
- [80] Pondé N, Aftimos P, Piccart M. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(5):37.
- [81] McGuinness JE, Kalinsky K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumab govitecan, ladiratuzumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(7):903-913.
- [82] Henning JW, Brezden-Masley C, Gelmon K i wsp. Managing the Risk of Lung Toxicity with Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): A Canadian Perspective. *Curr Oncol.* 2023;30(9):8019-8038.
- [83] Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V i wsp. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12795.
- [84] Roy AM, Muthusamy Kumarasamy A, Dhakal A i wsp. A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer.* 2023;129(18):2773-2788.
- [85] Rader RK, Anders CK, Lin NU, Sammons SL. Available Systemic Treatments and Emerging Therapies for Breast Cancer Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(6):611-627.
- [86] Popović M, Silovski T, Križić M, Plavetić ND. HER2 Low Breast Cancer: A New Subtype or a Trojan for Cytotoxic Drug Delivery? *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8206.
- [87] Rassy E, Rached L, Pistilli B. Antibody drug conjugates targeting HER2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast.* 2022; 66:217-226.
- [88] Schlam I, Tolane SM, Tarantino. The efficacy of trastuzumab-deruxtecan for the treatment of patients with advanced HER2-low breast cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2023, DOI: [10.1080/14737140.2023.2171993](https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2171993)  
*Brak wyodrębniania wyników dla trastuzumabu derukstekanu (wyniki łącznie dla trastuzumabu i biosymularów), nieodpowiednia populacja (tylko klasyczne HER2+)*
- [89] Perez EA, Dang C, Lee C i wsp. Incidence of adverse events with therapies targeting HER2-positive metastatic breast cancer: a literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194(1):1-11.  
*Brak informacji czy w przeglądzie opublikowanym w postaci abstraktu uwzględniono badania dla wnioskowanej interwencji w populacji z HER2-low*
- [90] Tamimi F, Mittal A, Valiente CM i wsp. Toxicity profile of single agent trastuzumab deruxtecan in solid tumors: A meta-analysis. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement.

*Brak bezpośredniego omówienia wyników badań dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu (uwzględniona jedynie populacja pacjentów z HER2+)*

- [91] Conte P, Ascierto PA, Patelli G i wsp. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *SMO Open*. 2022;7(2):100404.
- [92] Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S i wsp. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2612-2635.
- [93] Hackshaw MD, Danysh HE, Singh J i wsp. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(1):23-39.
- [94] Werter IM, Rimmelzwaal S, Burchell GL i wsp. Systemic Therapy for Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2022 14:22 Article Number 5612.
- [95] Wang Y, Xu H, Han Y i wsp. Comparative Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors and Antibody–Drug Conjugates in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* 2022 14:14 Article Number 3372.
- [96] Arora S, Gogia A. Recent updates in systemic therapy of breast cancer: A brief narrative review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment* 2021 4:1 (99-109)
- [97] Lai E, Persano M, Dubois M i wsp. Drug-related toxicity in breast cancer patients: a new path towards tailored treatment? - a narrative review. *Precision Cancer Medicine* 2022 5 Article Number 15.
- [98] Simmons C, Rayson D, Joy AA i wsp. Current and future landscape of targeted therapy in HER2-positive advanced breast cancer: redrawing the lines. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2022 14

*Nieodpowiedni język publikacji (niemiecki)*

- [99] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom). 2023 [https://www.iqwig.de/download/a23-07\\_trastuzumab-deruxtecan\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-07_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)

*Opracowanie oparte na przeglądzie bazy Pubmed, brak opisu metodologii czy innych cech przeglądu systematycznego*

- [100] Schreiber AR, O'Bryant CL, Kabos P, Diamond JR. The emergence of targeted therapy for HER2-low triple-negative breast cancer: a review of fam-trastuzumab deruxtecan, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2023. DOI: 10.1080/14737140.2023.2257885

*Przegląd systematyczny z meta-analizą – brak uwzględnienia badań dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu (tj. pacjentów z niską ekspresją HER2)*

- [101] Kou L, Chen X, Xie X i wsp. The efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-expressing solid tumours: a single-arm meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53(8):722-729.
- [102] Afzal F, Aiman W, Zahoor H i wsp. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and HER-2 positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Breast Dis*. 2023;42(1):121-136.

*PS z meta-analizą, ale brak wyodrębnienia danych dla wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2) /brak uwzględniania badań w analizowanej populacji*

- [103] Ma Z, Zhang Y, Zhu M i wsp. Interstitial lung disease associated with anti-HER2 anti-body drug conjugates: results from clinical trials and the WHO's pharmacovigilance database. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(11):1351-1361.

## **F. Badania pierwotne wykluczone**

*Brak zastosowania trastuzumabu derukstekanu, opis przypadku*

- [104] Errisuriz K, Bazan DZ, Verdusco R, Guedez R. Trastuzumab-Induced Interstitial Pneumonitis. *Cureus*. 2023; 15(7): e42116.
- [105] Matsui C, Shibata N, Hirai C i wsp. Dramatic Recovery of Vision after Trastuzumab Deruxtecan Treatment of HER2-Positive Breast Cancer with Pituitary Metastasis. *Case Rep Oncol*. 2023;16(1):491-496.
- [106] André F, Park YH, Kim SB i wsp. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-1785.



- [107] Due A, Berg T, Jensen MB i wsp. A nationwide observational study in heavily pretreated metastatic HER2-positive breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2023;62(2):126-133.
- [108] Hurvitz SA, Hegg R, Chung W i wsp. Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105-117.
- [109] Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J i wsp. Trastuzumab deruxtecán in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(9):1840-1847.
- [110] Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S i wsp. Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):816-826.
- [111] Tamura K, Shitara K, Naito Y i wsp. Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in breast cancer patients previously treated with T-DM1: Phase 1 dose escalation. *Annals of Oncology* 2016 27 Supplement 6. *Niewielki odsetek z HER2-low, różne nowotwory, wyniki łącznie dla HER2 low i HER2+ (pierwsza część badania NCT02564900, mająca na celu ustalenie dawki) lub część 1b badania NCT02564900, ale brak wyodrębnionych wyników w podgrupach z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, stosujących trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg*
- [112] Doi T, Shitara K, Naito Y i wsp. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecán (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1512-1522.
- [113] Doi T, Iwata H, Tsurutani J i wsp. Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in heavily pretreated HER2 expressing solid tumors (Abstract No: 108). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1.
- [114] Modi S, Tsurutani J, Tamura K i wsp. Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in subjects with HER2-low expressing breast cancer: Updated results of a large phase 1 study. *Cancer Research* 2019 79:4 Supplement 1
- [115] Iwata H, Tamura K, Doi T i wsp. Trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. *Journal of Clinical Oncology* 2018,36:15, Supplement 1.
- [116] Jikoh T, Fujisaki Y, Sato Y i wsp. DS-8201a, a next generation anti-HER2 antibody drug conjugate addressing across the wide range of HER2 expressing tumors. *Cancer Science* 2018 109 Supplement 2 (285-)  
*Nieodpowiednia populacja (HER2 dodatni lub brak danych, że HER2 low)*
- [117] Kalantri P, Lomashvili K. Deruxtecán-Induced Reversible Fanconi Syndrome. *Cureus.* 2023;15(6): e40890.
- [118] Gocho K, Sato K, Iizuka N i wsp. Two cases of trastuzumab deruxtecán-induced interstitial lung disease in advanced breast cancer. *Respirol Case Rep.* 2022;10(4): e0928.
- [119] Stankowicz M, Mauro L, Harnden K, Pennisi A. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Trastuzumab Deruxtecán: A Case Series. *Breast Care (Basel).* 2021;16(4):408-411.
- [120] Kish JK, Mehta S, Kwong J i wsp. Monitoring and management of interstitial lung disease/pneumonitis among patients with metastatic breast cancer treated with trastuzumab deruxtecán. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.
- [121] Roman Perez HI, Sesemann L, Zero N, i wsp. INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE IN THE PRESENCE OF FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN-NXKI (ENHERTU) FOR STAGE IV BREAST CANCER. *Chest* 2023 164:4 Supplement (A3416-A3417).  
*Nieodpowiednia populacja/linia leczenia – neoadjuwantowo, wczesny rak piersi*
- [122] Hurvitz S, Bardia A, Tetef ML i wsp. Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecán with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early stage breast cancer. *Cancer research*, **2022**, 82(4 SUPPL).
- [123] Hurvitz SA, Peddi PF, Tetef ML i wsp. TRIO-US B-12 TALENT: phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecán with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, **2021**, 39(15 SUPPL).

- [124] Hurvitz SA, Wang LS, Chan D i wsp. TRIO-US B-12 TALENT: phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology*, **2022**, 40(16).
- [125] Bardia S, Hurvitz S, Press MF i wsp. TRIO-US B-12 TALENT: neoadjuvant trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *Cancer research*, **2023**, 83(5).
- [126] Bardia A, Hurvitz S, Press MF i wsp. TRIO-US B-12 TALENT: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement
- Badanie ankietowe wśród lekarzy, dotyczące percepcji/oceny badania dla TDX w HER2low – nieodpowiedni cel, punkty końcowe*
- [127] Leon B, Bone R, Jeune-Smith Y, Feinberg B. Provider perceptions of DESTINY-Breast04, HER2-low directed treatment, and interstitial lung disease. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement.
- Brak oceny punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu*
- [128] Bobolts LR, Mangurian M, Marur S i wsp. Real World Data with Off-Label Insurance Approval of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement.
- Nieodpowiednia interwencja TDX stosowany w terapii skojarzonej w innymi lekami przeciwnowotworowymi*
- [129] Schmid P, Wysocki P, Park YH i wsp. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic hormone receptor-negative (HR-), HER2-low breast cancer: updated results from BEGONIA, a phase 1b/2 study. *Cancer Research* 2023 83:5 Supplement.
- [130] Andre F, Hamilton EP, Loi S i wsp. Dose-finding and -expansion studies of trastuzumab deruxtecan in combination with other anti-cancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic HER2+ (DESTINY-Breast07 [DB-07]) and HER2-low (DESTINY-Breast08 [DB-08]) breast cancer (BC). *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.
- Brak danych na temat statusu HER2 (ekspresja czy low)*
- [131] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05594082>
- Nieodpowiednia populacja – linia leczenia (pierwsza linia/nieleczeni/nowoddiagnozowani)*
- [132] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05953168>
- [133] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06048718>
- Nieodpowiednia populacja – mieszana – różne nowotwory*
- [134] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04639219>
- [135] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04294628>
- Brak danych na temat dawkowania trastuzumabu derukstekanu, stosowanego przed rejestracją u pacjentki z HER2 low*
- [136] Li C, Ren C, Wen L i wsp. Heterogenous and Low Expression of HER2 in Breast Cancer Overcome by DS-8201a in a Heavily Treated Patient: Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Oncol*. 2022; 16:11795549211072880.
- Referencje do badania DEBRAH bez wyodrębnienia danych dla subpopulacji z rakiem piersi HER2-low*
- [137] Batista MV, Cortez P, Ruiz M i wsp. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2[+] or HER2-low-expressing advanced breast cancer and central nervous system involvement: Preliminary results from the DEBRAH phase 2 study. *Cancer Research* 2022 82:4 SUPPL.
- [138] Vaz Batista M, Pérez-García JM, Lombart Cussac A i wsp. 330TiP Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in HER2-positive (HER2+) and HER2-low expressing (HER-LE) metastatic breast cancer (MBC) with brain metastases (BM) and/or leptomeningeal carcinomatosis (LMC): DEBRAH. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S509-S510).
- Nieodpowiednia populacja – większość pacjentów (89%) miała HER2+, wyniki razem*
- [139] Kabraji S, Ni J, Sammons S i wsp. Preclinical and clinical efficacy of trastuzumab deruxtecan in breast cancer brain metastases (BCBM). *Cancer Research* 2022 82:4 SUPPL.
- [140] Kabraji S, Ni J, Sammons S i wsp. Preclinical and Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer Brain Metastases. *Clin Cancer Res*. 2023;29(1):174-182.
- Brak danych na temat dawkowania trastuzumabu derukstekanu, populacja mieszana pacjentów z HER2+ i niską ekspresją HER2, abstrakt, tylko jeden wynik osobno dla podgrup*



[141] Vosoughi E, Nafissi N, Mahadevan A i wsp. Real-life experience of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with heavily pretreated HER2 positive advanced breast cancer: A retrospective single institution study. *Journal of Clinical Oncology* 2023, 41, 16\_suppl: e13035-e13035. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e13035](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13035)

*Nieodpowiednia dawka trastuzumabu derukstekanu – 6,4 mg/kg*

[142] Shimomura A, Takano T, Takahashi, S, i wsp. Effect of Trastuzumab Deruxtecan on QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Positive or HER2-Low Metastatic/Unresectable Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113: 160-169. <https://doi.org/10.1002/cpt.2757>

### Referencje wykluczone z wyszukiwania dla sacytuzumabu gowitekanu

*Dodatkowe publikacje do włączonego badania ASCENT, nieuwzględniające wyników z subpopulacji z niską ekspresją HER2*

[143] Loibl S, Loirat D, Tolaney SM i wsp. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2023;178:23-33.

[144] O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo HS i wsp. Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;195(2):127-139.

*Dodatkowa publikacja do włączonego badania ASCENT, zawierająca dane z PFS i ORR dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, ale ale definicja niskiej ekspresji uwzględniła też pacjentów z IHC+ bez dostępnego wyniku ISH, co nie odpowiadało definicji populacji z HER2-low z badania Bresat04*

[145] Schmid P, Cortés J, Marmé F i wsp. 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPICS-02 study. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 7 (S635-S636)

*Badanie TROPICS-02 – nieodpowiednia populacja pacjentów z HR+, w której sacytuzumab gowitekan nie jest komparatorem w Polsce, brak wyników subpopulacji z niską ekspresją HER2*

[146] Rugo HS, Bardia A, Marmé F i wsp. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-3376.

*Brak wyników w populacji z niską ekspresją HER2, analiza wstępna jedynie wyników z zakresu bezpieczeństwa tylko dla części pacjentów*

[147] Marmé F, Hanusch C, Furlanetto J i wsp. Safety interim analysis (SIA) of the phase III postneoadjuvant SASCIA study evaluating sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with primary HER2-negative breast cancer (BC) at high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Oncology Research and Treatment* 2022 45 Supplement 3 (29-).

### G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[148] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (wrzesień 2023)

[149] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (wrzesień 2023).

[150] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla trastuzumabu derukstekanu program lekowy B.9.FM "Leczenie chorych na raka piersi" (ICD-10: C50).

[151] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.

[152] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (wrzesień 2023)

[153] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla trastuzumabu derukstekanu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

[154] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Med Prakt. 2008.

- [155] Sequence HC Partners Sp. z o.o. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014.
- [156] Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Warszawa 2017. [http://wykorzystajczasnazycie.pl/wp-content/uploads/2017/11/Raport-Rak-Piersi\\_112017\\_WWW-1.pdf](http://wykorzystajczasnazycie.pl/wp-content/uploads/2017/11/Raport-Rak-Piersi_112017_WWW-1.pdf)
- [157] Ryś J, Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple-negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów? *Pol J Pathol* 2014; 65 (4) (suplement 2): S53-S61.
- [158] Onsum MD, Geretti E, Paragas V i wsp. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. *American Journal of Pathology*. 2013 Nov;183(5):1446–60.
- [159] ASCO Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update 2023 <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02864?role=tab>
- [160] American Society of Clinical Oncology; <https://www.asco.org/> (październik 2023).
- [161] WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [162] GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, females, all ages. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (październik 2023)
- [163] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (październik 2023).
- [164] Krajowy Rejestr Nowotworów. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2020 ROKU. Warszawa 2022. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf) (październik 2023)
- [165] AWA Phesgo  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/068/AWA/2023%2008%2023%20OT%20AWA%20Phesgo%20M Z%204666%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/068/AWA/2023%2008%2023%20OT%20AWA%20Phesgo%20M Z%204666%20BIP_REOPTR.pdf)
- [166] Bojakowska B, Kalinowski P, Kowalska ME. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6(8):701-710.
- [167] Robson M, Im SA, Senkus E i wsp. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533.
- [168] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [169] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [170] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [171] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [172] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [173] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [174] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (czerwiec 2024).
- [175] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (październik 2023)
- [176] Onsum MD, Geretti E, Paragas V i wsp. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. *American Journal of Pathology*. 2013 Nov;183(5):1446–60.
- [177] Ekiert M. Toksyczność systemowego leczenia u chorych na nowotwory w wieku podeszłym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, 8 (1), 7–16. [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/viewFile/18169/14323](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/18169/14323) (październik 2023)

- [178] Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2021 May; 22(9): 4774.
- [179] ChPL Trodlevy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodlevy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodlevy-epar-product-information_pl.pdf)
- [180] ChPL Paklitaxel Kabi [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-03-31\\_paclitaxel\\_kabi\\_chpl\\_2011\\_03\\_23.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf)
- [181] ChPL Gencitabinum Accord
- [182] Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_05\\_Rak%20piersi\\_20201014.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf) (wrzesień 2023)
- [183] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/027/AWA/27%20AWA%20OT.423.1.11.2023%20Lynparza%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/027/AWA/27%20AWA%20OT.423.1.11.2023%20Lynparza%20BIP_REOPTR.pdf)
- [184] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzenna\\_21.12.23\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf)
- [185] Cortés J, Kim SB, Chung WP i wsp. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20pubmed)
- [186] Shea BJ, Reeves BC, Wells G. i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358: j4008.
- [187] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023.
- [188] AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Breast Cancer. (Last update 2023). [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2023/englisch/AGO\\_2023E\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/englisch/AGO_2023E_Gesamtdatei.pdf) (październik 2023).

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Argumenty za wykluczeniem/włączeniem poszczególnych opcji terapeutycznych z grona komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu stosowanego, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [153].....	41
Tabela 2. Finansowanie komparatorów dla trastuzumabu derukstekanu w Polsce - na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2024) [174].....	42
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) oraz komparatorów, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [153].....	48
Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14]. .....	52
Tabela 5. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy. ....	55
Tabela 6. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – przeżycie całkowite (OS). ....	59
Tabela 7. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – dychotomiczne punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie [w ocenie BICR, chyba, że zaznaczono inaczej].....	61
Tabela 8. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – punkty końcowe ciągłe (typu „czas do zdarzenia”) związane z odpowiedzią na leczenie [w odniesieniu do pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie].....	64
Tabela 9. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – punkty końcowe związane z jakością życia związaną ze zdrowiem [4], [11]. ....	66
Tabela 10. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [3]. ....	67
Tabela 11. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 –w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, obciążenie przerzutami czy szybką progresję choroby przed włączeniem do badania [5].....	69
Tabela 12. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 –w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie biomarkerów molekularnych [8]. ....	71
Tabela 13. Ogólny profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [1], [2], [6], [13], [14]. ....	73
Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – skorygowana o ekspozycję częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [1], [10]. ....	75
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – poszczególne zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią* o jakimkolwiek nasileniu, odnotowane u ≥20% pacjentów z którejkolwiek z grup [1]. ....	75

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – poszczególne najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią* o $\geq 3$ stopniu nasilenia [1]. .....	77
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania [1], [2], [6], [10].....	79
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 – ciężkie zdarzenia niepożądane, odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, na podstawie danych z rejestru badań klinicznych [13], [14]. .....	81
Tabela 19. Metodyka opracowania Sloof i wsp. 2022 [29], opartego na przeglądzie [30].....	85
Tabela 20. Kluczowe informacje o badaniach randomizowanych zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w opracowaniu Sloof i wsp. 2022 [29].....	87
Tabela 21. Kluczowe informacje z zakresu metodyki badania ASCENT [29], [30], [31]-[33]. .....	90
Tabela 22. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z badań DESTINY-Breast04 i ASCENT pod względem kluczowych cech/czynników mogących modyfikować efekt leczenia [29].....	91
Tabela 23. Porównanie pośrednie skuteczności trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu oraz chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) – przeżycie całkowite [29]. .....	93
Tabela 24. Porównanie pośrednie skuteczności trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu oraz chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] [29]. .....	95
Tabela 25. Porównanie pośrednie (metodą Buchera) skuteczności trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowitekanu oraz chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-) – przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] [29]. .....	97
Tabela 26. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z badań nierandomizowanych dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, w tym chemioterapią. ....	100
Tabela 27. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych dla trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, w tym chemioterapią. ....	102
Tabela 28. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi badania dla trastuzumabu derukstekanu w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] .....	109
Tabela 29. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi badania dla trastuzumabu derukstekanu w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] .....	111
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu. ....	147
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] PubMed, Embase oraz Cochrane (data ostatniego przeszukania: 09.10.2023 roku). .....	148
Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2023 roku). .....	150
Tabela 33. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	157

Tabela 34. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] .....	159
Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14], na podstawie danych z referencji [1]. .....	173
Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20], na podstawie danych z referencji [15] (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa). .....	175
Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[24], na podstawie danych z referencji [21] i [24]. .....	177
Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Bieth i wsp. 2023 [27]. .....	178
Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentki opisanej w referencji Al-Tweigeri 2023 [28]. .....	179
Tabela 37. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED] .....	180
Tabela 38. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – wyniki zbierane do października 2021 roku [15]. .....	181
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 (kohorta 2) oraz w populacji ogólnej (łącznie wyniki dla kohort 1-3) – wyniki zbierane do października 2021 roku [15]. .....	182
Tabela 38. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – dane zbierane do lutego 2019 roku [21], [24]. .....	184
Tabela 39. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – dane zbierane do lutego 2019 roku [21], [24]. .....	185
Tabela 38. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2, z przerzutami do mózgu – dane zbierane do kwietnia 2022 roku [25]. .....	187
Tabela 38. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 - dane zbierane do lutego 2023 roku [27]. .....	188
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych co najmniej jedną chemioterapią, z niską ekspresją HER2 - dane zbierane do lutego 2023 roku [27]. .	189
Tabela 43. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] .....	191
Tabela 44. Działania niepożądane, u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekaniem w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg w różnych rodzajach guzów [54]. .....	201
Tabela 44. Poszczególne kategorie ryzyka dla trastuzumabu derukstekanu, przedstawione w Planie Zarządzania Ryzykiem [57]. .....	217
Tabela 116. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>VigiBase</i> do 17 października 2023 roku [59]. .....	219
Tabela 47. Pacjenci zgłaszający wystąpienia działań niepożądanych (dowolnych) oraz niewydolności serca podczas monoterapii różnymi lekami anti-HER2 [60]. .....	221
Tabela 47. Pacjenci z rakiem piersi zgłaszający wystąpienie niewydolności serca podczas monoterapii trastuzumabem derukstekaniem [60]. .....	221
Tabela 59. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. ....	223



Tabela 60. PFS, OS i obiektywna odpowiedź na leczenie, w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu oraz komparatorów w porównaniu do kapecytabiny, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi – wyniki meta-analizy sieciowej [model efektów losowych] [34].	223
Tabela 60. PFS, OS i obiektywna odpowiedź na leczenie – porównanie sacytuzumabu gowitekenu względem trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 – wyniki meta-analizy sieciowej w drugiej lub dalszej linii leczenia [model efektów losowych] [34].	224
Tabela 60. Częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [model efektów losowych] [35].	225
Tabela 60. Częstość występowania obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) i wydłużenia odcinka QT w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [model efektów losowych] [35].	226
Tabela 60. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analizy badań jednoramiennych [model efektów losowych] [36].	228
Tabela 60. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analizy badań z grupą kontrolną [model efektów losowych] – trastuzumab derukstekan vs grupa kontrolna [36].	228
Tabela 60. PFS i OS czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analizy badań dla porównania z grupą kontrolną [model efektów stałych] [36].	230
Tabela 65. Skuteczność stosowania trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy badań randomizowanych [38].	230
Tabela 65. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy badań randomizowanych [38].	231
Tabela 65. Bezpieczeństwo stosowania koniugatów leków z przeciwciałem [w tym trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekenu] w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy dla częstości występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc, model efektów losowych [39].	232
Tabela 65. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [40].	233
Tabela 65. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wyniki meta-analizy w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2 [40].	235
Tabela 65. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 [41].	236
Tabela 65. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2 [41] – wyniki meta-analizy badań jednoramiennych [dla zdarzeń niepożądanych notowanych u $\geq 20\%$ pacjentów].	237
Tabela 65. Profil bezpieczeństwa koniugatów leków z przeciwciałami, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy [41].	238
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14].	245
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ASCENT (subpopulacji z niską ekspresją HER2, i HR-) [30]-[32] (na podstawie oceny z opracowania [28]).	245
Tabela 72. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	246
Tabela 74. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	249
Tabela 75. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. I.	250
Tabela 76. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.	254
Tabela 77. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.	259
Tabela 77. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. IV.	263

Tabela 78. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	267
Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych*. ....	269
Tabela 80. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [223]. ....	269
Tabela 81. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [267]. ....	270
Tabela 82. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. ....	270
Tabela 83. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [228]. ....	271
Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	273

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. ....	152
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. ....	154
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatora – sacytuzumabu gowitekanu, stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. ....	156

## Spis rysunków

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] w populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (A), wszystkich pacjentów (B), subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych (C) z badania DESTINY-Breast04 [1]. ....	57
Rysunek 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] w podgrupach pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) z badania DESTINY-Breast04 [1]. IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH – hybrydyzacja <i>in situ</i> . ....	58
Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem i chemioterapią z wyboru lekarza, z ekspresją receptorów hormonalnych (A), wszystkich pacjentów (B), subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych (C) z badania DESTINY-Breast04 [1]. ....	60
Rysunek 4. Sieć obrazująca możliwość porównania pośredniego trastuzumabu derukstekanu (T-Dxd) z sacytuzumabem gowitekanem (GS) w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), z zastosowaniem chemioterapii wybranej przez lekarza (TPC) jako wspólnego komparatora. DB04 – badanie DESTINY-Breast04 [29]. ....	90
Rysunek 5. Wykresy drzewkowe (ang. <i>forest plot</i> ), przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego (model efektów stałych) w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych; A: porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) i trastuzumabu derukstekanu (TDXD) z chemioterapią wybraną przez lekarza, B: porównanie SG i chemioterapii wybranej przez lekarza (TPC) z trastuzumabem derukstekanem. HR - ryzyko względne, CrI – przedział wiarygodności [29]. ....	94
Rysunek 6. Wykresy drzewkowe (ang. <i>forest plot</i> ), przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego (model efektów losowych) w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych; A: porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) i trastuzumabu derukstekanu (TDXD) z chemioterapią	



wybraną przez lekarza, B: porównanie SG i chemioterapii wybranej przez lekarza (TPC) z trastuzumabem derukstekanem. HR - ryzyko względne, CrI – przedział wiarygodności [29]. ..... 94

Rysunek 7. Wykresy drzewkowe (ang. *forest plot*), przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] (model efektów stałych) w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych; A: porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) i trastuzumabu derukstekanu (TDXD) z chemioterapią wybraną przez lekarza, B: porównanie SG i chemioterapii wybranej przez lekarza (TPC) z trastuzumabem derukstekanem. HR - ryzyko względne, CrI – przedział wiarygodności [29]. ..... 96

Rysunek 8. Wykresy drzewkowe (ang. *forest plot*), przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] (model efektów losowych) w populacji chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji receptorów hormonalnych; A: porównanie sacytuzumabu gowitekanu (SG) i trastuzumabu derukstekanu (TDXD) z chemioterapią wybraną przez lekarza, B: porównanie SG i chemioterapii wybranej przez lekarza (TPC) z trastuzumabem derukstekanem. HR - ryzyko względne, CrI – przedział wiarygodności [29]. ..... 96

## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [148] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [152]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9 października 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony, tj. uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology*

*Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących stopnia zaawansowania, poziomu ekspresji HER2 czy linii leczenia - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla trastuzumabu derukstekanu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

**Tabela 30. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>breast neoplasm OR breast tumors OR breast tumor OR breast cancer OR mammary cancer OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR cancer of breast OR cancer of the breast OR carcinoma human mammary OR human mammary carcinomas OR human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms OR breast carcinoma OR breast carcinomas</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana: – trastuzumab derukstekan (produkt leczniczy Enhertu®)</b>	<i>Trastuzumab deruxtecan OR Enhertu OR trastuzumab Dxd OR T-DXD OR DS-8201a OR DS-8201</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja opcjonalna (komparator) – sacytuzumab gowitekan</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>  <i>W przypadku aktualizacji poszukiwania badań do porównania pośredniego z opracowania [29] zastosowano następujące słowa kluczowe dla sacytuzumabu gowitekanu:</i> <i>sacituzumab govitecan OR Trodelvy OR IMMU-132 OR HRS7-SN38 OR</i>
<b>Interwencja opcjonalna – chemioterapia jednolekowa</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	

Słowa kluczowe	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>baza Pubmed: Humans, Systematic review, meta-analysis; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched;</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne] – szerokie przeszukiwanie dla wnioskowanej interwencji</b>	<i>baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, Observational study, Clinical trial; Case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.</i>
<b>Metodyka – badania randomizowane do porównania pośredniego trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem</b>	<i>baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, controlled clinical trial, randomized controlled trial; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 31. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego: PubMed, Embase oraz Cochrane (data ostatniego przeszukania: 09.10.2023 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
<b>Interwencja – trastuzumab derukstekan</b>				
<b>#1</b>	<i>Trastuzumab deruxtecan<sup>1,3</sup> trastuzumab AND deruxtecan<sup>2</sup></i>	468	1 600	142
<b>#2</b>	<i>"Enhertu" OR trastuzumab Dxd OR T-DXD<sup>1</sup> enhertu OR (trastuzumab AND dxd) OR 't dxd'<sup>2</sup> Enhertu OR trastuzumab Dxd OR T-DXD<sup>3</sup></i>	211	574	104
<b>#3</b>	<i>DS-8201a OR DS-8201<sup>1,3</sup> 'ds 8201a' OR 'ds 8201'<sup>2</sup></i>	480	320	62
<b>#4</b>	<b>#1 OR #2 OR #3</b>	505	1 655	153
<b>Populacja</b>				
<b>#5</b>	<i>breast neoplasm OR breast tumors OR breast tumor OR breast cancer OR cancer of breast OR cancer of the breast OR breast carcinoma OR breast carcinomas<sup>1,3</sup> (breast AND neoplasm) OR (breast AND tumors) OR (breast AND tumor) OR (breast AND cancer) OR (cancer AND of AND breast) OR (cancer AND of AND the AND breast) OR (breast AND carcinoma) OR (breast AND carcinomas)<sup>2</sup></i>	511 418	824 030	46 597
<b>#6</b>	<i>mammary cancer OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor<sup>1,3</sup> (mammary AND cancer) OR (mammary AND cancers) OR (malignant AND neoplasm AND of AND breast) OR (breast AND malignant AND neoplasm) OR (breast AND malignant AND neoplasms) OR (malignant AND tumor AND of AND breast) OR (breast AND malignant AND tumor)<sup>2</sup></i>	425 844	132 929	2 992

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3#</sup>
#7	<i>carcinoma human mammary OR human mammary carcinomas OR human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms<sup>1,3</sup></i>  <i>(carcinoma AND human AND mammary) OR (human AND mammary AND carcinomas) OR (human AND mammary AND carcinoma) OR (human AND mammary AND neoplasm) OR (human AND mammary AND neoplasms)<sup>2</sup></i>	409 131	20 997	200
#8	<b>#5 OR #6 OR #7</b>	525 236	832 524	46 691
<b>Interwencja + populacja</b>				
#9	<b>#4 AND #8</b>	359	1 141	114
<b>Opracowania wtórne</b>				
#10	<b>#9 \$</b>	116	32	<b>0</b>
#11	<b>#10^</b>	<b>109</b>	<b>32</b>	-
<b>Badania pierwotne</b>				
#12	<b>#9*</b>	38	594	<b>114</b>
#13	<b>#12^</b>	<b>34</b>	<b>575</b>	-
<b>Badania RCT do porównania pośredniego z sacytuzumabem gowitekanem – weryfikacja aktualności przeszkania z opracowania [29]</b>				
#14	<i>sacituzumab govitecan OR Trodelvy OR IMMU-132 OR HRS7-SN38<sup>1</sup></i>  <i>sacituzumab AND govitecan OR trodelvy OR 'immu 132' OR 'hrs7 sn38'<sup>2</sup></i>  <i>sacituzumab govitecan OR Trodelvy OR IMMU132 OR HRS7SN38<sup>3</sup></i>	286	1 018	109
#15	<b>#14 AND #8</b>	185	669	83
#16	<b>#15**</b>	4	34	<b>18</b>
#17	<b>#16^</b>	<b>4</b>	<b>33</b>	-

# baza Cochrane: Word variations have been searched.

\*Zastosowane filtry dla badań pierwotnych - baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, Observational study, Clinical trial; Case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.

\$ zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: baza Pubmed; Humans, Systematic review, meta-analysis, review; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched.

\*\* zastosowane filtry dla badań randomizowanych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial (od 2022 roku); baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [01-01-2022]/sd NOT [10-10-2023]/sd, controlled clinical trial, randomized controlled trial; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched (dodane do bazy od stycznia 2022 roku).

^język: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (DESTINY-Breast04) porównujące efektywność kliniczną trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne, badania pierwotne o niższej wiarygodności (nierandomizowane) dotyczące stosowania trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu oraz referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

### 15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2023 roku).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
<b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>0</b>
<b>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>0</b>
<b>European Medicines Agency (EMA)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>417</b>
<b>Food and Drug Administration (FDA)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>47</b>
<b>Health Canada (HC)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>17</b>
<b>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>7</b>
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>28</b>
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>16</b>
<b>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>0</b>
<b>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>1</b>
<b>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>0</b>
<b>The Uppsala Monitoring Centre</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan</i>	<b>0</b>
<b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWiPB)</b>	#1	<i>Trastuzumab derukstekan</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Enhertu</i>	<b>0</b>
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>Trip Database</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan AND HER2 low</i>	<b>92</b>
<b>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan AND breast cancer</i>	<b>38</b>
<b>EU Clinical Trials Register ; www.clinicaltrialsregister.eu</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan AND breast cancer</i>	<b>21</b>
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/</b>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan AND HER2 low</i>	<b>187</b>

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
European Society for Medical Oncology (ESMO); <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>	#1	<i>Trastuzumab deruxtecan AND HER2 low</i>	21

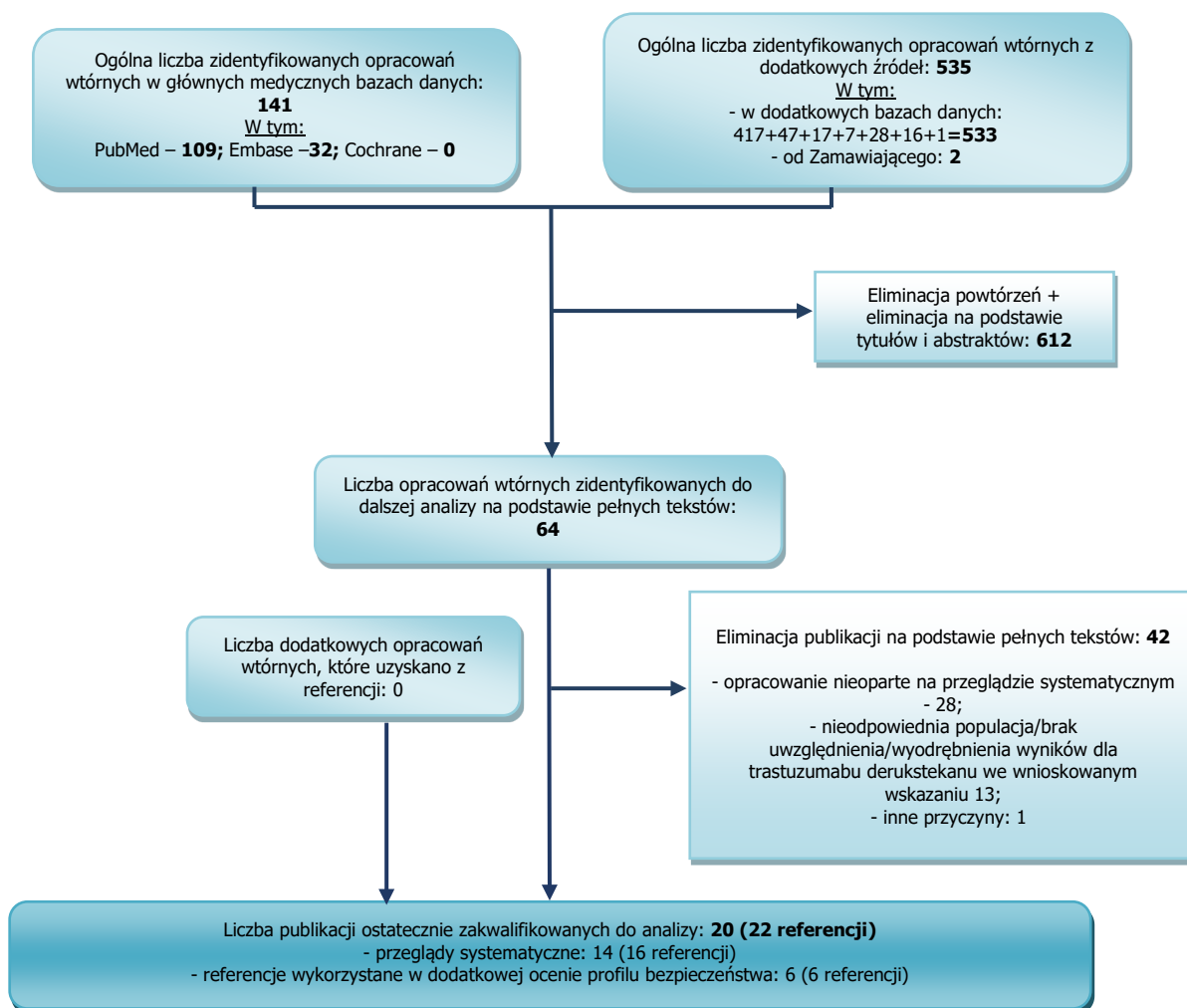
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### 15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu derukstekanu, stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – trastuzumab derukstekan



**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.**

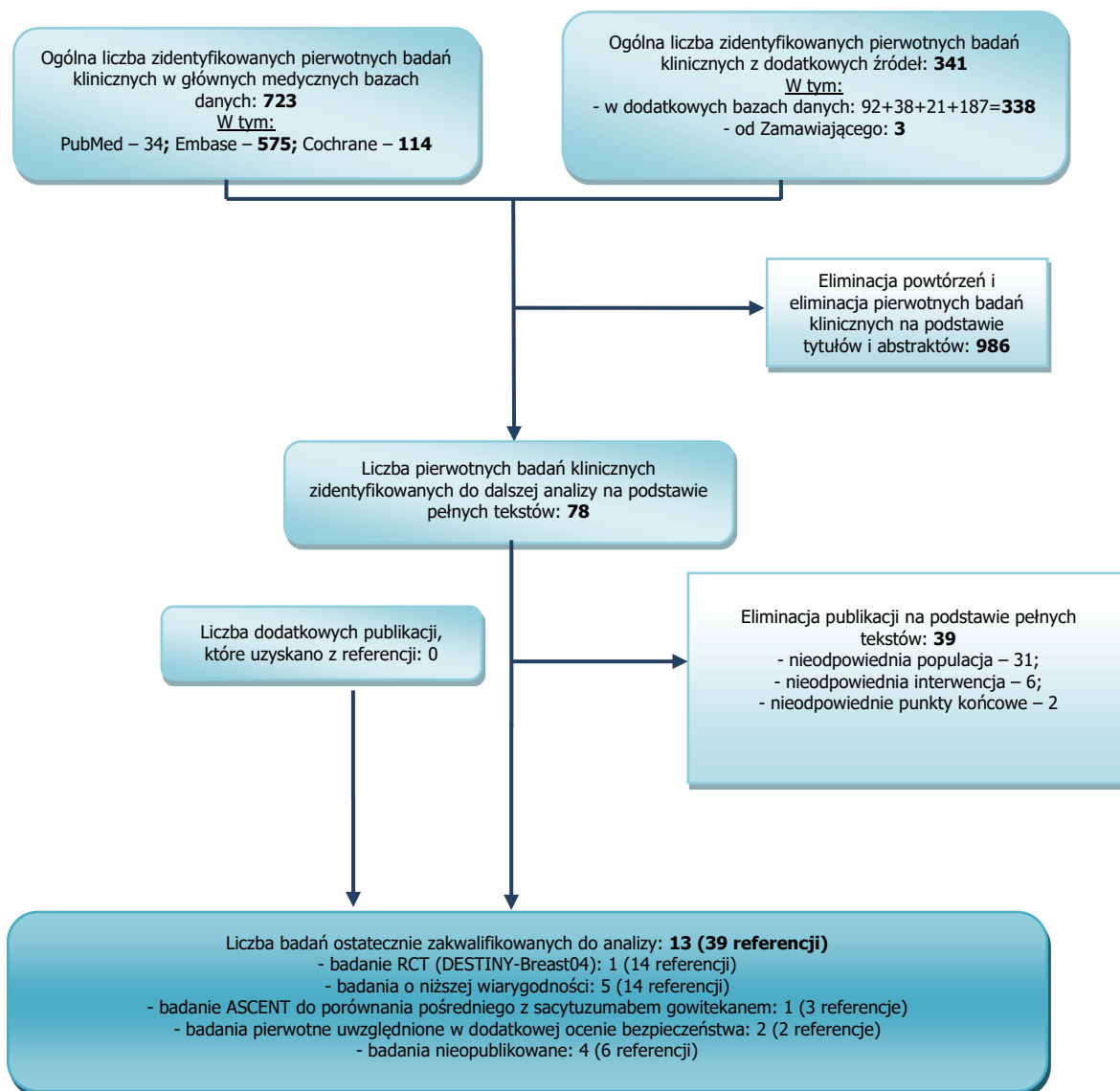
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 opracowanie od Zamawiającego, Sloof i wsp. 2022 [29] oparte na przeglądzie Fuhler i wsp. 2023 [30] - zawierające porównanie pośrednie trastuzumabu derukstekanu względem sacytuzumabu gowiteknanu, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-);
- 13 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Schettini i wsp. 2022 [34], Soares i wsp. 2023 [35], Dowling i wsp. 2023 [36]-[37], Cai i wsp. 2023 [38], Zhu i wsp. 2023 [39], Li i



- wsp. 2023 [40], Xu i wsp. 2022 [41], Fu i wsp. 2023 [42];
- 5 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Indini i wsp. 2021 [43], Abuhlewa i wsp. 2022 [44], Adams i wsp. 2021 [45], Nguyen i wsp. 2021 [46], Bartsh 2020 [47].
  - 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Enhertu® [54], streszczenie EPAR [55], pełny raport EPAR dla produktu Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu [56], Plan Zarządzania Ryzykiem (RPM) dla produktu Enhertu® [57] ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Enhertu® zamieszczoną na stronie agencji FDA [58] oraz dane ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – trastuzumab derukstekan



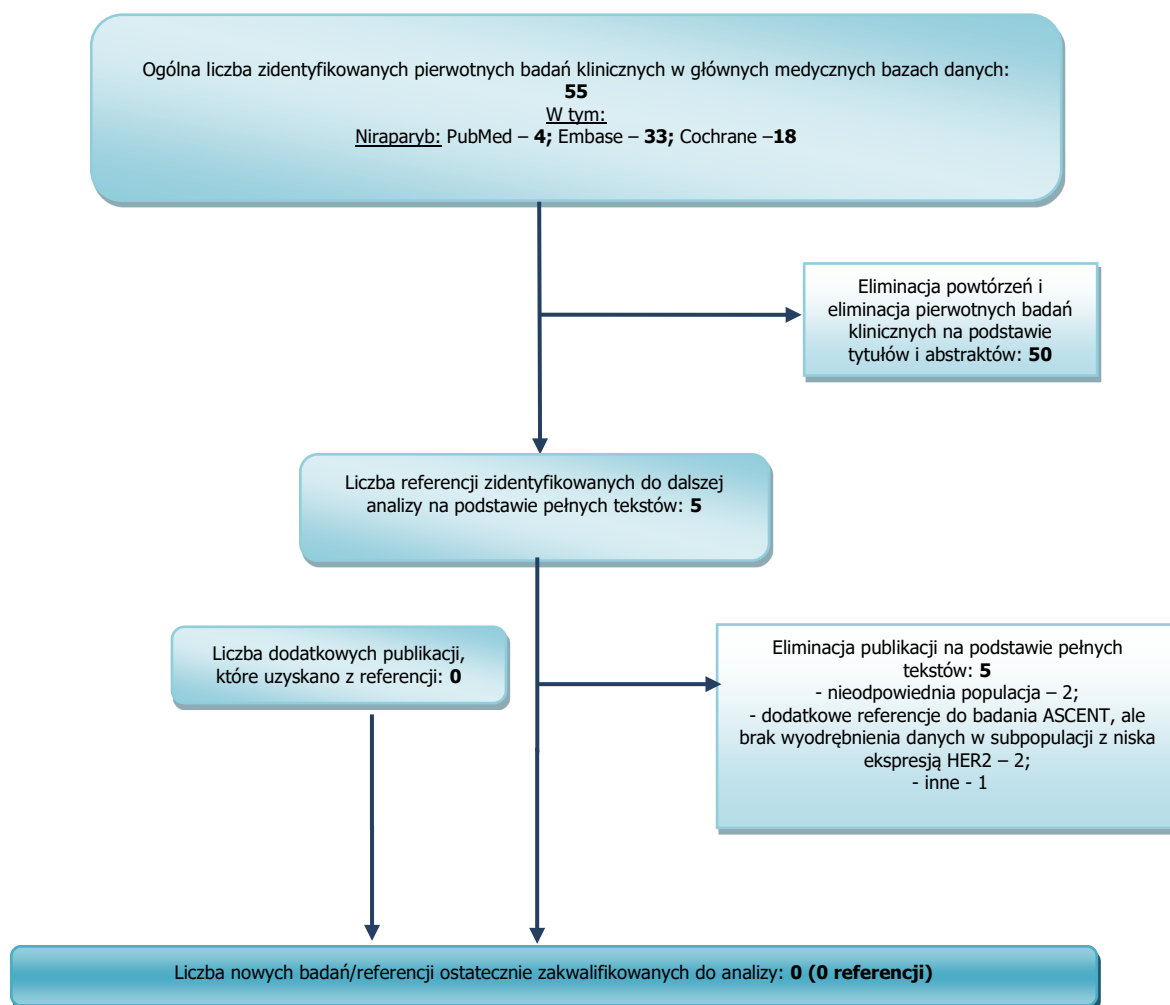
**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie DESTINY-Breast04 [1]-[14], uwzględniające porównanie trastuzumabu derukstekanu względem jednolekowych chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię lub u których doszło do nawrotu choroby

- w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia;
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanej populacji pacjentów: DAISY [15]-[20], Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], DEBBRAH [24]-[26], Bieth i wsp. 2023 [27] oraz Al-Tweigeri 2023 [28];
  - kluczowe referencje do badania ASCENT [31]-[33] dla sacytuzumabu gowitekanu, wykorzystanego w porównaniu pośrednim dostarczonym przez Zamawiającego;
  - 2 badania pierwotne uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy: Waliany i wsp. 2023 [60] oraz Ma i wsp. 2023 [61];
  - 4 badania nieopublikowane: DESTINY-Breast06 [48]-[50], DESTINY-Breast15 [51], PROVIDENCE [52] oraz NCT05945732 [53].

Diagram PRISMA dotyczący aktualizacji wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla komparatora (sacytuzumabu gowitekanu) w 3 głównych bazach



**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatora – sacytuzumabu gowitekanu, stosowanego w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych (tj. opublikowanych po 2022) roku badań RCT dla komparatora – sacytuzumabu gowitekanu jak również nowych referencji do badania ASCENT [31]-[33] dotyczących subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, które nie byłyby uwzględnione w opracowaniu Sloof i wsp. 2022 [29]/Fuhler i wsp. 2023 [30], dostarczonym przez Zamawiającego

## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 33. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
<b>Wykluczone opracowania wtórne</b>		
P (populacja)	Brak wyodrębnienia wyników dla trastuzumabu derukstekanu (wyniki łącznie dla trastuzumabu i biosymularów), nieodpowiednia populacja (tylko klasyczne HER2+)	[89]
	Brak informacji czy w przeglądzie opublikowanym w postaci abstraktu uwzględniono badania dla wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2	[90]
	Brak bezpośredniego omówienia wyników badań dla trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanym wskazaniu (uwzględniona jedynie populacja pacjentów z HER2+)	[91], [92], [93], [103]
	Brak uwzględnienia badań dla trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanym wskazaniu (tj. pacjentów z niską ekspresją HER2)	[94], [95], [96], [97], [98], [101], [102]
I (interwencja)		-
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania)	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	[62]-[88]
	Opracowanie oparte na przeglądzie bazy Pubmed, brak opisu metodologii czy innych cech przeglądu systematycznego	[100]
Inne przyczyny	Nieodpowiedni język publikacji (niemiecki)	[99]
<b>Badania wykluczone z wyszukiwania dla interwencji wnioskowanej – trastuzumabu derukstekanu</b>		
P (populacja)	Nieodpowiednia populacja - pacjenci z klasycznie definiowanym rakiem HER2-dodatnim (HER2+)	[105], [106], [107], [108], [109], [110], [111]
	Niewielki odsetek z HER2-low, różne nowotwory, wyniki łącznie dla HER2-low i HER2+ (pierwsza część badania NCT02564900, mająca na celu ustalenie dawki) lub część 1b badania NCT0256490, ale brak wyodrębnionych wyników w podgrupach z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, stosujących trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg	[112], [113], [114], [115], [116]
	Nieodpowiednia populacja (HER2+ lub brak danych, że pacjenci mieli niską ekspresję HER2)	[117], [118], [119], [120], [121], [131]
	Nieodpowiednia populacja/linia leczenia – neoadjuwantowo, wczesny rak piersi/pacjenci nieleczeni/nowo zdiagnozowani	[122], [123], [124], [125], [126], [132], [133]
	Nieodpowiednia populacja – mieszana – różne nowotwory	[134], [135]
	Referencje do włączonego badania DEBRAH, w których brak wyodrębnienia danych dla subpopulacji z rakiem piersi HER2-low	[137], [138]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
	<b>Nieodpowiednia populacja – większość pacjentów (89%) miała HER2+, wyniki łącznie</b>	[139], [140]
<b>I (interwencja)</b>	<b>Brak zastosowania trastuzumabu derukstekanu, opis przypadku</b>	[104]
	<b>Nieodpowiednia interwencja TDX stosowany w terapii skojarzonej w innych lekami przeciwnowotworowymi</b>	[129], [130]
	<b>Brak danych na temat dawkowania trastuzumabu derukstekanu, stosowanego przed rejestracją u pacjentki z HER2-low</b>	[136]
	<b>Brak danych na temat dawkowania trastuzumabu derukstekanu, populacja mieszana pacjentów z HER2+ i niską ekspresją HER2, abstrakt, tylko jeden wynik osobno dla podgrup</b>	[141]
	<b>Nieodpowiednia dawka trastuzumabu derukstekanu – 6,4 mg/kg</b>	[142]
<b>C (komparator)</b>		-
<b>O (punkty końcowe)</b>	<b>Badanie ankietowe wśród lekarzy, dotyczące percepcji/oceny badania dla TDX w HER2low – nieodpowiedni cel, punkty końcowe</b>	[127]
	<b>Brak oceny punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu</b>	[128]
<b>S (rodzaj badania)</b>		-
<b>Badania/referencje dla komparatora (sacytuzumabu gowitekenu) wykluczone z aktualizacji przeszukania baz pod kątem porównania pośredniego</b>		
<b>Dodatkowe publikacje do włączonego badania ASCENT, nieuwzględniające wyników z subpopulacji z niską ekspresją HER2</b>		[143], [144]
<b>Dodatkowa publikacja do włączonego badania ASCENT, zawierająca dane z PFS i ORR dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, ale definicja niskiej ekspresji uwzględniała też pacjentów z IHC+ bez dostępnego wyniku ISH, co nie odpowiadało definicji populacji z HER2-low z badania Bresat04</b>		[145]
<b>Badanie TROPiCS-02 – nieodpowiednia populacja pacjentów z HR+, w której sacytuzumab gowitekan nie jest komparatorem w Polsce, brak wyników subpopulacji z niską ekspresją HER2</b>		[146]
<b>Brak wyników w populacji z niską ekspresją HER2, analiza wstępna jedynie wyników z zakresu bezpieczeństwa tylko dla części pacjentów</b>		[147]

### 15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [153].

#### 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 34. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe (ośrodki w Austrii, Belgii, Kanadzie, Chinach, Francji, Grecji, Węgrzech, Izraelu, Włoszech, Japonii, Korei, Portugalii, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Tajwanie, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych), z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją), z grupami równoległymi, typu IIA<sup>^</sup> (<i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na</p>	<p><b>Dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia, N=557.</b></p> <p><u>Grupa badana:</u> trastuzumab derukstekan, podawany dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie (wlew trwał początkowo przez około 90 minut, a następnie, jeśli nie wystąpiły reakcje związane z wlewem - przez co najmniej 30 minut), N=373.</p> <p>Dozwolone były modyfikacje dawkowania w zależności od toksyczności, określone w protokole badania.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chemioterapia jednolekowa, wybrana przez lekarza (erybulina, kapecytabina,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, utraty z okresu obserwacji, wycofania zgonu lub zgonu, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia w momencie pierwotnej analizy danych 11 stycznia 2022 roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 8,2 miesiąca (zakres: 0,2 do 33,3);</li> <li>- grupa kontrolna: 3,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 17,6).</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> Po podaniu ostatniego badanego leku lub przed rozpoczęciem nowego leczenia przeciwnowotworowego, w zależności od tego, co odbywała się 40-dniowa</p>	<p><u>W momencie pierwotnej analizy danych w styczniu 2022 roku:</u></p> <p>Grupa badana: 15,6% chorych kontynuowało terapię a 84,4% chorych przerwało terapię, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,3% zmarło;</li> <li>- 16,2% z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 59,3% z powodu progresji choroby;</li> <li>- 2,7% z powodu klinicznej progresji choroby;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS w populacji ogólnej pacjentów włączonych do badania;</li> <li>- przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z HR+ oraz w populacji ogólnej;</li> <li>- PFS w ocenie badacza;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- potwierdzony w badaniu patologicznym rak piersi: nieresekcyjny lub przerzutowy, z niską ekspresją HER2, zdefiniowana jako wynik IHC2+/ISH- lub IHC1+ (ISH- lub nietestowany), zgodnie z kryteriami American Society of Clinical Oncology (ASCO), w ocenie centralnego laboratorium;</li> <li>- rak piersi HR+ lub HR- (po włączeniu około 60 pacjentów HR-, dalsza rekrutacja była ograniczona wyłącznie do pacjentów z HR+);</li> <li>- udokumentowana oporność na terapię hormonalną, zdefiniowana jako progresja po co najmniej 1 terapii hormonalnej i w ocenie badacza brak korzyści z dalszego leczenia hormonoterapią;</li> <li>- w przypadku HR+ pacjenci leczeni lub nieleczeni CDK4/6 (po włączeniu około 240 pacjentów z HR+, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem CDK4/6, dalsza</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badan klinicznych.</p> <p>Czas trwania badania: faza przesiewowa (screening) Grudzień 2018 – grudzień 2021. Data pierwotnej analizy danych: 11 stycznia 2022.</p> <p>Sponsor: Daiichi Sankyo, AstraZeneca.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>gemcytabina, paklitaksel lub nab-paklitaksel, zgodnie z wytycznymi NCCN), N=184.</p> <p>Dawkowania poszczególnych leków (chemioterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- erybulina (w postaci mezylanu): 1,4 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dnia 1 i 8; cyklicznie co 21 dni;</li> <li>- kapecytabina: 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> doustnie, 2x dobę, w dniach 1-14; cyklicznie co 21 dni;</li> <li>- gemcytabina: 800-1200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w dniach 1, 8 i 15; cyklicznie co 28 dni;</li> <li>- paklitaksel: opcja 1: 175 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dnia 1, cyklicznie co 21 dni; opcja 2: 80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dnia 1, co tydzień;</li> <li>- nab-paklitaksel: opcja 1: 260 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, cyklicznie co 21 dni; opcja 2: 100 mg/m<sup>2</sup> lub 125 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w dniach 1, 8 i 15, cyklicznie co 28 dni.</li> </ul>	<p>(+7 dni) obserwacja kontrolna, po której nastąpiła długoterminowa kontrola/kontrola przeżycia co 3 miesiące (±14 dni) od daty 40-dniowej (+7 dni) obserwacji aż do śmierci, wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji lub zamknięcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p> <p>Mediana czasu obserwacji podczas pierwotnej analizy w styczniu 2022 roku wynosiła 18,4 miesiąca (95% CI: 17,7 to 18,9).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3,2% wycofało zgodę na udział w badaniu;</li> <li>- 1,1% decyzją lekarza;</li> <li>- 0,5% z innych przyczyn.</li> </ul> <p>Grupa kontrolna: 1,7% kontynuowało terapię a 98,3% przerwało terapię, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,2% zmarło;</li> <li>- 8,1% z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 75,6% z powodu progresji choroby;</li> <li>- 4,7% z powodu klinicznej progresji choroby;</li> <li>- 6,4% wycofało zgodę na udział w badaniu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oraz poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, wskaźnika kontroli choroby itp.);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- skuteczność w subpopulacji pacjentów bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-);</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem;</li> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- punkty końcowe z zakresu ekonomiki;</li> <li>- ocena biomarkerów odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- ocena zależności ekspozycja-odpowiedź na leczenie pod kątem</li> </ul>	<p>rekrutacja pacjentów HR+ była ograniczona do pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem CDK4/6);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 i co najwyżej 2 liniami chemioterapii z powodu przerzutów (jeżeli nawrót wystąpił w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii uzupełniającej, leczenie uzupełniające liczono jako 1 linia chemioterapii);</li> <li>- pacjenci bez nadekspresji HER2 (wyniku IHC3+ lub ISH+);</li> <li>- pacjenci nieleczeni wcześniej terapiami anty-HER2;</li> <li>- udokumentowana radiologiczna progresja choroby (w czasie lub po ostatniej terapii);</li> <li>- dostępność archiwalnych próbek guza lub możliwość biopsji, w celu przetestowania pod kątem ekspresji HER2 przez centralne laboratorium;</li> <li>- obecność co najmniej 1 zmiany mierzalnej na podstawie tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (mRECIST) wersja 1.1;</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≥50%;</li> <li>- odpowiednia czynność nerek definiowana jako klirens kreatyniny</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,7% decyzja lekarza;</li> <li>- 0,6% zostało utraconych z okresu obserwacji.</li> </ul>	punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.	<p>≥30 ml/min, obliczony przy użyciu równania Cockcrofta;                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiednia funkcja wątroby definiowana jako: aminotransferaza asparaginianowa (AST)/ aminotransferaza alaninowa (ALT) ≤5 × górna granica normy (GGN), bilirubina całkowita ≤1,5 × GGN) w przypadku braku przerzutów do wątroby lub &lt;3 × GGN w przypadku udokumentowanego zespołu Gilberta (nieskoniugowana hiperbilirubinemia) lub obecności przerzutów do wątroby;</li> <li>- w przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym/z potencjałem rozrodczym wymagane przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji;</li> <li>- świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci niekwalifikujący się do żadnej z 5 opcji w ramieniu kontrolnym, wybranym przez lekarza, ze względu na wcześniejsze stosowanie tego leku w terapii przerzutów lub z powodu przeciwwskazań do leczenia;</li> <li>- przebyty zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- objawowa zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV</li> </ul> </p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>według New York Heart Association);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) do &gt;470 ms (kobiety) lub &gt;450 ms (mężczyźni) na podstawie średniej z 3 wyników badania ekektrokardiograficznego (EKG) w fazie przesiewowej;</li> <li>- wystąpienie w przeszłości (niezakaźnej) śródmiąższowej choroby płuc (ILD)/zapalenia płuc wymagającego stosowania sterydów, aktualnie ILD/zapalenie płuc lub gdy nie można wykluczyć podejrzenia ILD/zapalenia płuc na podstawie badań obrazowych podczas badania przesiewowego;</li> <li>- ucisk na rdzeń kręgowy lub klinicznie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, określone jako nieleczone i objawowe lub wymagające leczenia kortykosteroidami lub lekami przeciwdrgawkowymi w celu opanowania powiązanych objawów;</li> <li>- pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, które nie dają już objawów i którzy nie wymagają leczenia kortykosteroidami ani lekami przeciwdrgawkowymi, mogą zostać włączeni do badania, czy wyzdrowiali po toksycznym działaniu radioterapii. Musiały upłynąć co najmniej 2 tygodnie pomiędzy zakończeniem</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						radioterapii całego mózgu a włączeniem do badania.
<b>Badanie o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, II fazy, prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, kohortowe, typu IIC<sup>^</sup>.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badań klinicznych.</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów pomiędzy listopadem 2019 roku a marcem 2021 roku.</p> <p>Sponsor: Daiichi Sankyo oraz Unicancer and PRECISION Medicine</p>	<p><b>Dorośli chorzy z przerzutowym rakiem piersi, z różnymi poziomami ekspresji HER2, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię, N=186.</b></p> <p><u>Kohorta 1:</u> pacjenci HER2-dodatni (IHC3+ lub IHS+), N=72.</p> <p><u>Kohorta 2:</u> pacjenci z niską ekspresją HER2 (IHC2+/ISH- lub IHC1+), N=74.</p> <p><u>Kohorta 3:</u> pacjenci bez ekspresji HER2 (IHC0), N=40.</p> <p>We wszystkich kohortach pacjenci otrzymywali trastuzumab derukstekan, dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Mediana liczby otrzymanych cykli trastuzumabu derukstekanu do analizy w październiku 2021 roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kohorta 1: 12,5 (zakres: 2 do 31);</li> <li>- kohorta 2: 10 (zakres: 1 do 29);</li> <li>- kohorta 3: 6 (zakres: 1 do 26).</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji podczas pierwotnej analizy w październiku 2021 roku wynosiła 14,1 miesiąca (95% CI: 13,2 to 15,2).</p>	<p>Ogółem 145 (81%) pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 49 (72,1%) w kohorcie 1;</li> <li>- 61 (83,6%) w kohorcie 2;</li> <li>- 35 (92,1%) w kohorcie 3.</li> </ul> <p>Głównymi powodami przerwania leczenia były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja choroby u 125 (86,2%) pacjentów;</li> <li>- toksyczność u 13 (9%) pacjentów.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) w ocenie badacza;</li> <li>- dla kohorty 3, krótkoterminowym głównym punktem końcowym był brak progresji po 3 miesiącach terapii.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- największa procentowa redukcja rozmiarów guza;</li> <li>- PFS;</li> <li>- czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- OS;</li> <li>- kontrola choroby definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci obu płci, z przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię chemioterapii w leczeniu przerzutów, mieli co najmniej jedną zmianę przerzutową inną niż do kości, dostępną do biopsji i podpisali świadomą zgodę na biopsję; biopsję wyjściową można było pominąć, jeśli dostępną była biopsja pobrana w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- pacjentów przydzielono do trzech kohort w zależności od ekspresji poziomu HER2 określoną za pomocą standardowej IHC, przeprowadzonej na próbkach pobranych podczas biopsji wyjściowej;</li> <li>- pacjenci z przerzutowym rakiem piersi z nadekspresją HER2 musieli być wstępnie leczeni taksanem i wykazywać oporność na trastuzumab i trastuzumab emtanzynę;</li> <li>- pacjenci z niską ekspresją HER2 lub brakiem ekspresji HER2 (IHC0) musieli być wstępnie leczeni antracyklinami i taksanami;</li> <li>- pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych musieli być oporni na</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>instytut onkologii (PRISM), ufundowany przez France 2030 program and the French National Research Agency (ANR) pod nr grantu ANR-18-IBHU-000.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p>				<p>na leczenie lub stabilizacja choroby przez &gt;6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- farmakokinetyka;</li> <li>- ocena biomarkerów i zaburzeń genomowych, ocena liczby krążących komórek nowotworowych, ocena stopnia wybarwienia komórek nowotworowych w badaniu IHC;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>terapię hormonalną i inhibitory CDK4/6;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan sprawności ≤1 wg skali WHO;</li> <li>- co najmniej jedna zmiana mierzalna, która może być oceniona zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.;</li> <li>- odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby, układu krzepnięcia, nerek, serca;</li> <li>- stosowanie skutecznej antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym; negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem piersi kwalifikującym się do resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia;</li> <li>- ucisk na rdzeń kręgowy lub klinicznie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, zdefiniowane jako nieleczone i objawowe lub wymagające leczenia kortykosteroidami lub lekami przeciwdrgawkowymi w celu opanowania powiązanych objawów;</li> <li>- pacjenci jedynie z przerzutami do kości;</li> <li>- pacjenci w innych pierwotnymi nowotworami złośliwymi w ciągu 3 ostatnich lat, za wyjątkiem sytuacji opisanych w protokole badania;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci otrzymujący terapię przeciwnowotworową (immunoterapią, retinoidy, terapię hormonalną) w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>- Pacjenci stosujący jednocześnie przewlekłe kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub inne leki immunosupresyjne, z wyjątkiem leczenia działań niepożądanych;</li> <li>- pacjenci z śródmiąszową chorobą płuc (nieinfekcyjną)/zapaleniem płuc wymagającym stosowania steroidów występującymi aktualnie lub w przeszłości lub aktualnie podejrzewanymi;</li> <li>- nadwrażliwość na badany lek lub składnik leku;</li> <li>- stosowanie wcześniej inhibitorów topoisomerazy 1;</li> <li>- pacjenci z uzależnieniami lub w stanie uniemożliwiającym bezpieczny udział w badaniu;</li> <li>- pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na HIV lub nabytym niedoborem odporności;</li> <li>- pacjenci z aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu A lub C;</li> <li>- aktywna infekcja wymagająca stosowania ogólnoustrojowej terapii;</li> <li>- inne poważne schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						wyniki badań, które stanowią przeciwwskazanie do bezpiecznego udziału w badaniu; - pacjenci z poważnymi chorobami serca; - kobiety w ciąży.
<b>Badanie Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy 1b, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe (8 ośrodków w USA i 6 w Japonii), kohortowe, typu IIC^.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badan klinicznych.</p> <p>Czas trwania badania: pomiędzy sierpniem 2016 roku a sierpniem 2018 roku.</p> <p>Sponsor: Daiichi</p>	<p><b>Badanie NCT02564900 składało się z dwóch faz: fazy Ia – eskalacji dawki i fazy 1b – ekspansji dawki. Z uwagi na cel analizy klinicznej i sposób prezentacji wyników całego badania, skupiono się jedynie na kohorcie pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2. Pozostałe wskazania i subpopulacje pacjentów pominięto, gdyż nie spełniały kryteriów włączenia do analizy.</b></p> <p><b>Dorośli chorzy z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej standardową terapię przeciwnowotworową, N=54 [21].</b></p> <p><u>Kohorta 2c:</u> - trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie, N=21.</p> <p><u>Kohorta 2e:</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub utraty z badania lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia w całej populacji pacjentów z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 w referencji [21]</u> wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 0,7-29,2), i była porównywalna w kohortach leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 i 6,4 mg/kg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p>	<p>W referencji [21] poddano, że do lutego 2019 roku 11/21 (52,4%) pacjentów z grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg nadal otrzymywało terapię i 3/33 (9,1%) pacjentów z grupy leczonej dawka 6,4 mg/kg.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów RECIST 1.1.) w ocenie badacza oraz w zaślepionej, centralnej, niezależnej ocenie, przeprowadzonej retrospektywnie.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne)</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy choroby;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat w USA lub <math>\geq 20</math> lat z Japonii, z nowotworami litymi, stanem sprawności wg skali ECOG 0 lub 1 i frakcją wyrzutowa lewej komory <math>\geq 50\%</math></p> <p>Poniżej opisano kryteria włączenia do poszczególnych części badania</p> <p><u>Część 1:</u> - pacjenci z zaawansowanym/ nieoperacyjnym rakiem piersi lub przerzutowym rak piersi albo gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy są oporni na leczenie standardowe lub nie tolerują takiego leczenia, lub dla których nie jest dostępne standardowe leczenie.</p> <p><u>Część [kohorta] 2a:</u> - pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi z nadekspresją HER2, oporni na leczenie standardowe lub nietolerujący takiego leczenia, lub</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sankyo Ocena w skali NOS: średnia.	- trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie, N=33.			<ul style="list-style-type: none"> <li>- największa procentowa redukcja rozmiarów guza;</li> <li>- PFS;</li> <li>- czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- OS;</li> <li>- kontrola choroby definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby przez &gt;6 tygodni;</li> <li>- profil bezpieczeństwa (zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. i terminologią MedDRA), w tym ocena śródmiąższowej choroby płuc przeprowadzana przez niezależny, międzynarodowy komitet.</li> </ul>	<p>dla których nie jest dostępne żadne standardowe leczenie;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni wcześniej adotrastuzumabem emtanzyną (T-DM1).</li> </ul> <p>Część [kohorta] 2b:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z nadekspresją HER2, którzy są oporni na leczenie standardowe lub którzy nie tolerują takiego leczenia lub dla których nie jest dostępne standardowe leczenie;</li> <li>- pacjenci leczeni wcześniej trastuzumabem.</li> </ul> <p><b>Część [kohorta] 2c:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, oporni na leczenie standardowe lub nietolerujący takiego leczenia lub dla których nie jest dostępne żadne standardowe leczenie;</b></li> <li>- <b>niską ekspresją HER2</b> <b>definiowano jako: IHC 2+ / ISH-, IHC 1+ / ISH-, lub IHC 1+ / ISH nietestowany.</b></li> </ul> <p>Część [kohorta] 2d: Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>- zaawansowany/nieresekcyjny lub przerzutowy lity nowotwór złośliwy z ekspresją HER2, inny niż rak piersi i gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, który jest oporny na leczenie standardowe lub jeśli występuje nietolerancja leczenia standardowego lub brak jest dostępu do standardowego leczenia;</p> <p>- zaawansowany/nieoperacyjny nowotwór z przerzutami z mutacją HER2, który jest oporny na leczenie standardowe lub jeśli występuje nietolerancja leczenia standardowego lub brak jest dostępu do standardowego leczenia.</p> <p>Część [kohorta] 2e:</p> <p>- zaawansowany rak piersi z nadekspresją HER2, oporny na leczenie standardowe lub jeśli występuje nietolerancja leczenia standardowego lub brak jest dostępu do standardowego leczenia;</p> <p>- pacjenci leczeni adotrastuzumabem emtanzyną (T-DM1) (tylko pacjenci z nadekspresją HER2)</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF) (klasa II-IV NYHA) lub poważną arytmią serca w przeszłości;</li> <li>- pacjenci z zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w przeszłości;</li> <li>- wydłużenie QTc do &gt; 450 milisekund (ms) u mężczyzn i &gt; 470 ms u kobiet;</li> <li>- klinicznie istotne choroby płuc.</li> </ul>
<b>Badanie DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]</b>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy II, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe (18 ośrodków w Hiszpanii i Portugalii), kohortowe, typu IIC<sup>^</sup>.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestrów badań klinicznych.</p>	<p><b>Dorośli chorzy z nieoperacyjnym, zaawansowanym rakiem piersi, z wysoką lub niską ekspresją HER2, z zajęciem [przerzutami] ośrodkowego układu nerwowego, leczeni wcześniej terapiami przeciwnowotworowymi.</b></p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+, i stabilnymi przerzutami do mózgu, po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=8 [24]</li> </ul> <p><u>Kohorta 2:</u> - pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub niską ekspresją HER2 i bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami do mózgu, N=11 [24]</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, planowego wycofania się z badania lub zakończenia badania.</p> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Do kwietnia 2022 [25] dla kohorty 2 i 4; mediana okresu obserwacji: 9,5 miesiąca.</p>	<p>W referencji [24] podano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4/8 (50%) pacjentów z kohorty 1 przerwało leczenie;</li> <li>- 2/11 pacjentów z kohorty 2 przerwało leczenie;</li> <li>- 7/9 pacjentów z kohorty 3 przerwało leczenie.</li> </ul> <p>W przypadku pacjentów z kohorty 4 i 5 rekrutacja do badania nadal trwała.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w kohorcie 1: przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] po 16 tygodniach (odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu w ocenie lokalnej, przez badacza na podstawie kryteriów Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM dla zmian wewnątrzczaszkowych i RECIST 1.1. dla zmian pozaczaszkowych i ogólnych;</li> <li>- kohorty 2 i 3: wskaźnik obiektywnej</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci byli w wieku <math>\geq 18</math> lat, z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym, zaawansowanym rakiem piersi, HER2-dodatnim lub z niską ekspresją HER2, ze stabilnymi, nieleczonymi lub postępującymi przerzutami do mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych z obecnością komórek nowotworowych w cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG 0-1 (0-2 w kohorcie 5);</li> <li>- <math>\geq 1</math> mieralne zmiany w mózgu (kohorty 2-4);</li> <li>- oczekiwana długość życia powyżej 12 tygodni;</li> <li>- wcześniejsze leczenie taksanem i terapią ukierunkowaną na HER2 (w przypadku pacjentów HER2-dodatnich), <math>\geq 1</math> schematem chemioterapii (u pacjentów z niską ekspresją HER2 i bez ekspresji</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: od października 2022 roku do kwietnia 2022 roku (kohorty 2 i 4) [25], ogółem pacjenci analizowani pod kątem spełnienia kryteriów włączenia pomiędzy czerwcem 2020 roku i czerwcem 2021 roku [24].</p> <p>Sponsor: Daiichi Sankyo/Astra Zeneca.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Kohorta 3: pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=9 [24]</p> <p><b>Kohorta 4: pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=4 [24] (nowsze dane z referencji [25]: N=7)</b></p> <p>Kohorta 5: pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2, z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, N=4 [24].</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie. Pierwszą dawkę podawano we wlewie trwającym około 90 minut, a w przypadku braku reakcji związanych z wlewem kolejne dawki podawano w infuzji trwającej około 30 minut.</p>		<p>Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby.</p>	<p>odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ORR-IC) określony lokalnie przez badacza na podstawie kryteriów RANO-BM. Radiologiczne potwierdzenie obiektywnej odpowiedzi nie było wymagane.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS w ocenie badacza;</li> <li>- korzyść kliniczna (odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową lub stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tygodnie);</li> <li>- kontrola choroby;</li> <li>- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- największa procentowa zmiana rozmiarów guza (dla</li> </ul>	<p>receptorów estrogenowych) lub <math>\geq 1</math> linią chemioterapii i 1 linia terapii hormonalnej (u pacjentów z niską ekspresją HER2 i ekspresją receptorów estrogenowych) z powodu choroby przerzutowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq 50\%</math> w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- ocenę statusu receptorów hormonalnych i HER2 przeprowadzono lokalnie. Status HER2-dodatni zdefiniowano jako wynik IHC 3+, ISH <math>\geq 2,0</math> lub średnia liczba kopii HER2 <math>\geq 6,0</math> sygnałów. Niski poziom ekspresji HER2 zdefiniowano jako IHC 2+/ISH-ujemny lub IHC 1+;</li> <li>- stosowanie kortykosteroidów było dozwolone pod warunkiem, że pacjenci przyjmowali stałą dawkę przez <math>\geq 4</math> tygodnie (najwyższa akceptowalna dawka wynosiła 8 mg deksametazonu dwa razy na dobę lub równoważna);</li> <li>- odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego;</li> <li>- wymagane stosowanie antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (najważniejsze)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni wcześniej trastuzumabem derukstekanem lub</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>zmian wewnątrzczaszkowych i pozaczaszkowych);                      - czas do radioterapii całego mózgu i/lub <b>radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej</b>;                      - ocena jakości życia w kwestionariuszu European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 i QLQ-BR2.                      - czas do pogorszenia nasilenia bólu;                      - czas do następnej terapii ogólnoustrojowej;                      - ocena związku pomiędzy markerami tkankowymi i/lub z krwi/płynu mózgowo-rdzeniowego a charakterystyka i wynikami pacjentów;                      - profil bezpieczeństwa (zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0).</p>	<p>innym koniugatem leku z przeciwciałem;                      - śródmiąższowa choroba płuc (nieinfekcyjna)/ zapalenie płuc wymagające zastosowania steroidów w przeszłości lub aktualnie;                      - w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne;                      - niekontrolowana infekcja wymagająca dożylnych antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych;                      - istotna choroba serca (zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca;                      - _poważne współistniejące zaburzenie ogólnoustrojowe (np. aktywne zakażenie, w tym wirus HIV, aktywne zapalenie wątroby, marskość wątroby, schyłkowa przewlekła choroba nerek) dyskwalifikujące pacjenta z badania według uznania badacza.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie Bieth i wsp. 2023 [27]</b>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, dwuośrodkowe (ośrodki w Paryżu, we Francji), typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</p> <p>Czas trwania badania: ostatnia analiza danych w lutego 2023 roku.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p><b>Chore zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej leczone chemioterapią, N=22.</b></p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do grudnia 2022 roku.</p> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia:</u> 5,9 miesiąca w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych i 5,7 miesiąca w subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Do lutego 2023 roku, najdłuższej obserwacji pacjentki z ekspresją receptorów hormonalnych trwała 12,6 miesiąca a pacjentki bez ekspresji receptorów hormonalnych – 15,8 miesiąca.</p>	7/22 (31,8%) pacjentek zmarło z powodu raka piersi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie porównania skanów z pozytonowej tomografii emisyjnej (definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź);</li> <li>- ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, stabilizacji choroby, progresji);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- profil bezpieczeństwa (zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 (IHC1+ lub IHC2+/ISH-), wcześniej intensywnie leczone terapiami przeciwnowotworowymi (co najmniej jedną chemioterapią), leczone trastuzumabem derukstekanem w dwóch ośrodkach klinicznych w Paryżu, we Francji, do 31 grudnia 2022 roku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Nie podano.</p>
<b>Al-Tweigeri 2023 [28]</b>	<p>Opis pojedynczego przypadku, IVD<sup>^</sup></p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie</p>	<p><b>Pacjentka z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczona chemioterapią.</b></p> <p><b>Leczenie:</b></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 cykli.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od diagnozy choroby.</p>	-	<p><u>Ocena profilu bezpieczeństwa.</u></p>	Pacjentka leczona trastuzumabem derukstekanem, jak w badaniu DestinyBREAST-04

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	publikacji pełnotekstowej.  Sponsor: brak danych.	Trastuzumab derukstekan, dożylnie, co 3 tygodnie (jak w badaniu DestinyBREAST-04).				

^ Modyfikacja AOTMiT 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. ALT – aminotransferaza alaninowa. AST – aminotransferaza asparaginianowa; ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową; GGN – górna granica normy, HR+ - pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych, estrogenowych lub progesteronowych; HR(-) – pacjenci bez ekspresji receptorów hormonalnych; IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH – hybrydyzacja in situ; ILD – śródmiąższowa choroba płuc; PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite.

**Tabela 35. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14], na podstawie danych z referencji [1].**

Cecha	Subpopulacja z ekspresją receptorów hormonalnych		Wszyscy pacjenci	
	Grupa badana, trastuzumab derukstekan, N=331	Grupa kontrolna – chemioterapia wybrana przez lekarza, N=163	Grupa badana, trastuzumab derukstekan, N=373	Grupa kontrolna – chemioterapia wybrana przez lekarza, N=184
<b>Wiek – mediana (zakres) [lata]</b>	56,8 (31,5-80,2)	55,7 (28,4-80)	57,5 (31,5-80,2)	55,9 (28,4-80,5)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	329 (99,4%)	163 (100%)	371 (99,5%)	184 (100%)
<b>Region, n (%)</b>	<b>Europa lub Izrael</b>	149 (45%)	73 (44,8%)	85 (46,2%)
	<b>Azja</b>	128 (38,7%)	60 (36,8%)	66 (35,9%)
	<b>Ameryka Północna</b>	54 (16,3%)	30 (18,4%)	33 (17,9%)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	156 (47,1%)	78 (47,9%)	91 (49,5%)
	<b>Czarna</b>	7 (2,1%)	2 (1,2%)	3 (1,6%)
	<b>Azjatycka</b>	131 (39,6%)	66 (40,5%)	72 (39,1%)
	<b>Inna</b>	37 (11,2%)	16 (9,8%)	17 (9,2%)
	<b>Brak danych</b>	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>	<b>Hiszpańskie lub latynoskie</b>	14 (4,2%)	5 (3,1%)	7 (3,8%)
	<b>Niehiszpańskie lub nie latynoskie</b>	267 (80,7%)	137 (84%)	308 (82,6%)

Cecha	Subpopulacja z ekspresją receptorów hormonalnych		Wszyscy pacjenci		
	Grupa badana, trastuzumab derukstekan, N=331	Grupa kontrolna – chemioterapia wybrana przez lekarza, N=163	Grupa badana, trastuzumab derukstekan, N=373	Grupa kontrolna – chemioterapia wybrana przez lekarza, N=184	
	<b>Nieznane</b>	9 (2,7%)	4 (2,5%)	9 (2,4%)	7 (3,8%)
	<b>Nieemożliwe do określenia</b>	41 (12,4%)	17 (10,4%)	42 (11,3%)	17 (9,2%)
<b>Status niskiej ekspresji HER2, n (%) †</b>	<b>IHC 1+</b>	193 (58,3%)	95 (58,3%)	215 (57,6%)	106 (57,6%)
	<b>IHC 2+ /ISH-</b>	138 (41,7%)	68 (41,7%)	158 (42,4%)	78 (42,4%)
<b>Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%) §</b>	<b>0</b>	187 (56,5%)	95 (58,3%)	200 (53,6%)	105 (57,1%)
	<b>1</b>	144 (43,5%)	68 (41,7%)	173 (46,4%)	79 (42,9%)
<b>Pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych, n (%) ¶</b>		328 (99,1%)	162 (99,4%)	333 (89,3%)	166 (90,2%)
<b>Lokalizacja przerzutów, n (%)</b>	<b>Mózg</b>	18 (5,4%)	7 (4,3%)	24 (6,4%)	8 (4,3%)
	<b>Wątroba</b>	247 (74,6%)	116 (71,2%)	266 (71,3%)	123 (66,8%)
	<b>Płuca</b>	98 (29,6%)	58 (35,6%)	120 (32,2%)	63 (34,2%)
<b>Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)</b>	<b>Terapia celowana</b>	259 (78,2%)	132 (81%)	279 (74,8%)	140 (76,1%)
	- <i>inhibitor CDK4/6</i>	233 (70,4%)	115 (70,6%)	239 (64,1%)	119 (64,7%)
	- <i>immunoterapia</i>	10 (3%)	8 (4,9%)	20 (5,4%)	12 (6,5%)
	- <i>inna</i>	128 (38,7%)	70 (42,9%)	140 (37,5%)	76 (41,3%)
	<b>Terapia endokrynną</b>	330 (99,7%)	160 (98,2%)	347 (93%)	165 (89,7%)
	<b>Chemioterapia</b>	331 (100%)	162 (99,4%)	373 (100%)	183 (99,5%)
<b>Linie wcześniej stosowanych terapii z powodu choroby przerzutowej, n (%)</b>					
<b>Wcześniejsze chemioterapie – mediana (zakres)</b>		3 (1-9)	3 (1-8)	3 (1-9)	3 (1-8)
<b>Liczba linii wcześniejszych chemioterapii, n (%)</b>	<b>1</b>	23 (6,9%)	14 (8,6%)	39 (10,5%)	19 (10,3%)
	<b>2</b>	85 (25,7%)	41 (25,2%)	100 (26,8%)	53 (28,8%)
	<b>≥3</b>	223 (67,4%)	108 (66,3%)	234 (62,7%)	112 (60,9%)
<b>Komentarz</b>		<b>W ocenie autorów głównej publikacji do badania DESTINY-Breast04, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.</b>			

\* Suma odsetków może przewyższać 100% z uwagi na zastosowane zaokrąglenia. CDK4/6 oznacza kinazy zależne od cyklin 4 i 6. † Pacjenci zgłaszali rasę i przynależność etniczną. ‡ Niską ekspresję receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) zdefiniowano jako wynik 1+ w analizie immunohistochemicznej (IHC) lub jako wynik IHC wynoszący 2+ i negatywne wyniki hybrydyzacji in situ (ISH). § Wyniki stanu sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 (brak niepełnosprawności) do 5 (śmierć). ¶ status receptorów hormonalnych opiera się na danych zebranych za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych i odpowiedzi głosowych w momencie randomizacji, co obejmuje pacjentów, którzy zostali błędnie zaklasyfikowani.

**Tabela 36. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20], na podstawie danych z referencji [15] (populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa).**

Cecha	Wszyscy pacjenci, N=179	Kohorta 1 (HER2+), N=68	Kohorta 2 (z niską ekspresją HER2), N=73	Kohorta 3 (bez ekspresji HER2), N=38	Wartość p	
Wiek – mediana (zakres) [lata] w momencie włączenia do badania	55 (24-82)	56 (30-81)	55 (24-82)	54 (36-74)	0,68	
Płeć męska, n (%)	1 (0,6%)	0	1 (1,4%)	0	-	
Płeć żeńska, n (%)	178 (99,4%)	68 (100%)	72 (98,6%)	38 (100%)		
Stan sprawności w skali ECOG (%)	0	77 (43%)	21 (30,9%)	33 (45,2%)	23 (60,5%)	011
	1	102 (57%)	47 (69,1%)	40 (54,8%)	15 (39,5%)	
Status ekspresji receptorów hormonalnych w guzie pierwotnym, n (%)	Negatywny	51 (28,5%)	24 (35,3%)	15 (20,5%)	12 (31,6%)	0,13
	Pozytywny	128 (71,5%)	44 (64,7%)	58 (79,5%)	26 (68,4%)	
Najnowszy znany status ekspresji HER2 (guza pierwotnego lub przerzutów) przez włączeniem do badania, n (%)	IHC0	49 (27,4%)	0	21 (28,8%)	28 (73,7%)	-
	IHC1+	25 (14%)	1 (1,5%)	19 (26%)	5 (13,2%)	
	IHC2+/ERBB2 ISH-	23 (12,8%)	0	19 (26%)	4 (10,5%)	
	IHC2+/ERBB2 ISH+	21 (11,7%)	11 (16,2%)	9 (12,3%)	1 (2,6%)	
	IHC3+	60 (33,5%)	56 (82,3%)	4 (5,5%)	0	
Status ekspresji HER2 (guza pierwotnego lub przerzutów) oceniony w momencie przydziału do kohort w badaniu, n (%)	IHC0	38 (21,2%)	0	0	38 (100%)	-
	IHC1+	41 (22,9%)	0	41 (56,2%)	0	
	IHC2+/ERBB2 ISH-	32 (17,9%)	0	32 (43,8%)	0	
	IHC2+/ERBB2 ISH+	17 (9,5%)	17 (25%)	0	0	
	IHC3+	50 (27,9%)	50 (73,5%)	0	0	
Czas od diagnozy do choroby przerzutowej, n (%)	IHC1+/ERBB2 ISH+	1 (0,6%)	1 (1,5%)	0	0	0,17
	0-3 miesiące	49 (27,4%)	24 (35,3%)	17 (23,3%)	8 (21,1%)	
	>3 miesiące	130 (72,6%)	44 (64,7%)	56 (76,7%)	30 (78,9%)	
Czas od diagnozy do choroby przerzutowej do	0-24 miesięcy	45 (25,1%)	13 (19,1%)	20 (27,4%)	12 (31,6%)	0,62
	24-60 miesięcy	74 (41,3%)	29 (42,6%)	30 (41,1%)	15 (39,5%)	

Cecha		Wszyscy pacjenci, N=179	Kohorta 1 (HER2+), N=68	Kohorta 2 (z niską ekspresją HER2), N=73	Kohorta 3 (bez ekspresji HER2), N=38	Wartość p
włączenia do badania, n (%)	>60 miesięcy	60 (66,5%)	26 (38,2%)	23 (31,5%)	11 (28,9%)	
Liczba miejsc przerzutów w momencie włączenia do badania, n (%)	<3	63 (35,2%)	24 (35,3%)	25 (34,2%)	14 (26,8%)	0,96
	≥3	116 (64,8%)	44 (64,7%)	48 (65,8%)	24 (63,2%)	
Miejsca przerzutów w momencie włączenia do badania, n (%)	Wątroba	103 (57,5%)	23 (33,8%)	53 (72,6%)	27 (71,1%)	<0,001
	Płuca	76 (42,5%)	32 (100%)	73 (100%)	38 (100%)	0,56
Wcześniejsze zastosowanie chemioterapii, n (%)		179 (100%)	68 (100%)	73 (100%)	38 (100%)	-
Wcześniejsze zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej, n (%)	Nie	119 (66,5%)	46 (67,6%)	49 (67,1%)	24 (63,2%)	0,88
	Tak	60 (33,5%)	22 (32,4%)	24 (32,9%)	14 (36,8%)	
Wcześniejsze zastosowanie chemioterapii adjuwantowej, n (%)	Nie	105 (58,7%)	47 (69,1%)	36 (49,3%)	22 (57,9%)	0,058
	Tak	74 (41,3%)	21 (30,9%)	37 (50,7%)	16 (42,1%)	
Chemioterapia z powodu choroby przerzutowej, n (%)	Nie	4 (2,2%)	2 (2,9%)	1 (1,4%)	1 (2,6%)	0,83
	Tak	175 (97,8%)	66 (97,1%)	72 (98,6%)	37 (97,4%)	
Wcześniejsza hormonoterapia u pacjentów z HR+, n (%), N=128	Nie	9 (7%)	8 (18,2%)	1 (1,7%)	0	0,002
	Tak	119 (93%)	36 (81,8%)	57 (98,3%)	26 (100%)	
Wcześniejsza terapia celowana, n (%)	Nie	17 (9,5%)	1 (1,5%)	7 (9,6%)	9 (23,7%)	0,001
	Tak	162 (90,5%)	67 (98,5%)	66 (90,4%)	29 (76,3%)	
Liczba wcześniejszych linii terapii z powodu choroby przerzutowej, n (%)	<5 linii	84 (46,9%)	32 (47,1%)	35 (47,9%)	17 (44,7%)	0,94
	≥5 linii	95 (53,1%)	36 (52,9%)	38 (52,1%)	21 (55,3%)	

\*porównanie pomiędzy kohortami z zastosowaniem dokładnego testu Fishera lub testu Chi<sup>2</sup> dla zmiennych jakościowych, a Kruskala-Wallis'a dla zmiennych ciągłych.



**Tabela 37. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23], na podstawie danych z referencji [21] i [23].**

Cecha		Kohorty z niską ekspresją HER2, Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg, N=54 [21]	Kohorta z niską ekspresją HER2, Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=20 [23]
<b>Wiek – mediana (zakres) [lata] w momencie włączenia do badania</b>		56,6 (33-75)	Średnia (SD): 57,8 (9,68)
<b>Wiek, n (%)</b>	<b>od 18-65 lat</b>	-	14 (70%)
	<b>≥65 lat</b>	-	6 (30%)
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>żeńska</b>	54 (100%)	20 (100%)
<b>Kraj, n (%)</b>	<b>Japonia</b>	27 (50%)	4 (20%)
	<b>USA</b>	27 (50%)	16 (80%)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Czarna lub afroamerykańska</b>	-	1 (5%)
	<b>Biała</b>	-	12 (60%)
	<b>Azjatycka</b>	-	6 (30%)
	<b>Nieznana/brak danych</b>	-	1 (5%)
<b>Stan sprawności w skali ECOG (%)</b>	<b>0</b>	36 (66,7%)	-
	<b>1</b>	18 (33,3%)	-
<b>Mediana czasu od początkowej diagnozy choroby (zakres) [miesiące]</b>		105,0 (13,0-290,3)	-
<b>Liczba wcześniej stosowanych terapii przeciwnowotworowych, mediana (zakres)</b>		7,5 (2-16)	-
<b>Pacjenci stosujący wcześniej ≥5 terapii przeciwnowotworowych, n (%)</b>		45 (83,3%)	-
<b>Wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe, n (%)</b>	<b>Inhibitor CDK4/6</b>	16 (29,6%)	-
	<b>Terapia anty-HER2</b>	10 (18,5%)	-
	<b>Trastuzumab</b>	10 (18,5%)	-
	<b>Pertuzumab</b>	7 (13%)	-
	<b>Trastuzumab emtanzyna</b>	5 (9,3%)	-
	<b>Inne</b>	1 (1,9%)	-
<b>Wcześniejsza operacja z powodu raka, n (%)</b>		48 (88,9%)	-
<b>Ekspresja HER2 w ocenie lokalnej, n (%)</b>	<b>IHC2+ /ISH-</b>	26 (48,1%)	-
	<b>IHS1+</b>	28 (51,9%)	-
	<b>IHC0</b>	0	-
<b>Status receptorów hormonalnych, n (%)</b>	<b>Ekspresja</b>	47 (87%)	-
	<b>Brak ekspresji</b>	7 (13%)	-
<b>Miejsca przerzutów w momencie włączenia do badania, n (%)</b>	<b>Kości</b>	34 (63%)	-
	<b>Wątroba</b>	29 (53,7%)	-
	<b>Płuca</b>	14 (25,9%)	-

Cecha		Kohorty z niską ekspresją HER2, Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg, N=54 [21]	Kohorta z niską ekspresją HER2, Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=20 [23]
	<b>Mózg</b>	5 (9,3%)	-
Czas od pobrania tkanek archiwalnych do włączenia do badania, miesiące	<b>Średnia (SD)</b>	44,8 (44,3)	-
	<b>Mediana (min., max.)</b>	23,2 (0-157,7)	-

W badaniu DEBBRAH [24]-[26] przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów w kohortach 1-3, niestanowiących przedmiotu zainteresowania w analizie klinicznej, z uwagi na fakt, że uwzględniały jedynie pacjentów z HER2+. W przypadku kohorty 4 (pacjenci z niską ekspresją HER2) podano jedynie informację w referencji [25], że mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 2-4), a mediana wieku w kohortach 2 i 4 wynosiła 54 lata (zakres: 40–73).

Tabela 38. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Bieth i wsp. 2023 [27].

Cecha		Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=22
Wiek – mediana [lata] w momencie rozpoczęcia terapii trastuzumabem derukstekanem		57,9
Płeć żeńska, n (%)		22 (100%)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		4 (1-10)
Wcześniejsze terapie, %	Radioterapia	50%
	Operacja	22,7%
Status receptorów hormonalnych, n (%)	Ekspresja	18 (81%)
	Brak ekspresji	4 (19%)
Najczęstsze miejsca przerzutów, %	Kości	73%
	Węzły chłonne	68%
	Wątroba	50%
Stan sprawności w skali ECOG, %	0-1	82%
	2	18%
Czas od początkowej diagnozy do zastosowania trastuzumabu derukstekanu, mediana [miesiące] (zakres)		77 (21-240)
Czas od pierwszej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej do zastosowania trastuzumabu derukstekanu, mediana [miesiące] (zakres)		31 (3-89)

**Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentki opisanej w referencji AI-Tweigeri 2023 [28].**

Cecha	Trastuzumab derukstekan, N=1
Wiek [lata]	72
Status ekspresji HER2	Niski - IHC1+
Ekspresja receptorów hormonalnych	Tak
Terapie przeciwnowotworowe przed zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmodyfikowana mastektomia z wycięciem pachowych węzłów chłonnych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- letrozol;</li> </ul> </li> <li>- kolejna resekcja ognisk nowotworowych;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- eksemestan;</li> </ul> </li> <li>- fulwestrant, palbocyclib, denosumab;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- paklitaksel i gemcytabina;</li> </ul> </li> <li>- liposomalna doksorubicyna;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- erybulina</li> </ul> </li> </ul>

## 15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

**Tabela 40. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.**

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
<b>Badanie o akronimie DAISY (NCT04132960) [15]-[20]</b>	
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>W kohortowym, prospektywnym, otwartym badaniu II fazy o DAISY dokonano oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w zależności od stopnia ekspresji HER2. Pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej co najmniej jedną linią chemioterapii, kwalifikowano do jednej z 3 kohort w zależności od stopnia ekspresji HER2, przeprowadzonej na podstawie biopsji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorty 1 – z nadekspresją HER2 (tj. IHC3+ lub IHC2+/ISH+), N=72;</li> <li>• kohorty 2 – z niską ekspresją HER2 (tj. IHC1+ lub IHC2+/ISH-), N=74;</li> <li>• kohorty 3 – bez ekspresji HER2 (tj. IHC0), N=40.</li> </ul> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia pacjenci z niską ekspresją HER2 lub brakiem ekspresji HER2 musieli być wstępnie leczeni antracyklinami i taksanami, a pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych musieli być oporni na terapię hormonalną i inhibitory CDK4/6.</p> <p>Pacjenci ze wszystkich kohort stosowali trastuzumab derukstekan dożylnie, w dawce 5,4 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W momencie analizy danych w październiku 2021 roku: mediana liczby przyjętych cykli terapii trastuzumabem derukstekanem wynosiła 1,2 w kohorcie 1, 10 w kohorcie 2 oraz 6 w kohorcie 3; mediana okresu obserwacji dla całej populacji wynosiła 14,1 miesiąca.</p> <p>Niektórzy pacjenci wykazali zmianę w statusie HER2 w biopsji na początku badania w porównaniu z wcześniejszymi wynikami i dlatego zostali przeniesieni do innych kohort. Spośród 86 pacjentów z nadekspresją HER2, 14 włączono po wyjściowej biopsji na początku badania do kohorty 2 (N = 74), a jednego do kohorty 3 (IHC 0, N = 40). Spośród pacjentów z guzami o niskiej ekspresji HER2 (N = 49) jednego włączono do kohorty 1 (N = 72), a dziewięciu do kohorty 3 (IHC 0, N = 40). Dwudziestu jeden z pięćdziesięciu jeden pacjentów z rakiem piersi niewykazującym ekspresji HER2 włączono do kohorty 2 (z niską ekspresją HER2, n = 74).</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, a w analizie skuteczności - populację FAS (ang. <i>full analysis set</i>).</p>	<p><b>Wyniki badania wskazują, że stopień ekspresji HER2 jest determinantem odpowiedzi na trastuzumab derukstekan w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Pacjenci z niską ekspresją HER2 odnoszą większe korzyści z leczenia niż chorzy z brakiem ekspresji HER2.</b></p>

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski																
<p><b>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono jedynie dane do kohorty 2, w której uczestniczyła populacja pacjentów zbieżna z wnioskowaną. Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast pominięto wyniki analiz biochemicznych/genetycznych, gdyż nie stanowiły punktów końcowych zdefiniowanych w analizie.</b></p> <p><b>Wyniki opisano głównie na podstawie publikacji pełnotekstowej [15], zawierającej najnowsze wyniki zbierane do października 2021 roku.</b></p> <p><b>Ogółem w badaniu pacjenci z wyższą ekspresją HER2 (kohorta 1) uzyskiwali lepsze wyniki z zakresu skuteczności od pacjentów bez ekspresji HER2 (kohorta 3).</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności dla kohorty 2 (z niską ekspresją HER2)</u></p> <p><b>Tabela 41. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – wyniki zbierane do października 2021 roku [15].</b></p> <table border="1" data-bbox="203 699 1713 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 699 1169 778">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1169 699 1713 778">Trastuzumab derukstekan, N=72 (populacja FAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 778 1169 866">Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI]</td> <td data-bbox="1169 778 1713 866">27 (37,5%) [26,4; 49,7]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 866 1169 906">Największa redukcja procentowa zmiany docelowej (zakres)</td> <td data-bbox="1169 866 1713 906">-25,3% (100 – 203,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 906 1169 970">Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, spośród pacjentów którzy ją osiągnęli, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td data-bbox="1169 906 1713 970">7,6 [4,2; 9,2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 970 1169 1114">Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] po medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,6 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td data-bbox="1169 970 1713 1114">6,7 [4,4; 8,3] W subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych: 6,9 [5,5; 8,7] W subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych: 3,5 [1,4; 11,3]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1114 1169 1177">Przeżycie całkowite po medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td data-bbox="1169 1114 1713 1177">Nie osiągnięto [11,5; nie osiągnięto]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1177 1169 1241">Korzyść kliniczna (całkowita lub czesioowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby przez &gt;6 miesięcy), % [95% CI]</td> <td data-bbox="1169 1177 1713 1241">56,9% [44,78; 68,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1241 1169 1273">Pacjenci, którzy trwale przerwali leczenie, n (%)</td> <td data-bbox="1169 1241 1713 1273">61 (83,6%), głównie z powodu progresji choroby.</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan, N=72 (populacja FAS)	Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI]	27 (37,5%) [26,4; 49,7]	Największa redukcja procentowa zmiany docelowej (zakres)	-25,3% (100 – 203,2)	Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, spośród pacjentów którzy ją osiągnęli, mediana [95% CI] (miesiące)	7,6 [4,2; 9,2]	Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] po medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,6 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)	6,7 [4,4; 8,3] W subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych: 6,9 [5,5; 8,7] W subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych: 3,5 [1,4; 11,3]	Przeżycie całkowite po medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)	Nie osiągnięto [11,5; nie osiągnięto]	Korzyść kliniczna (całkowita lub czesioowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby przez >6 miesięcy), % [95% CI]	56,9% [44,78; 68,6]	Pacjenci, którzy trwale przerwali leczenie, n (%)	61 (83,6%), głównie z powodu progresji choroby.	
Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan, N=72 (populacja FAS)																
Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI]	27 (37,5%) [26,4; 49,7]																
Największa redukcja procentowa zmiany docelowej (zakres)	-25,3% (100 – 203,2)																
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, spośród pacjentów którzy ją osiągnęli, mediana [95% CI] (miesiące)	7,6 [4,2; 9,2]																
Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] po medianie okresu obserwacji wynoszącej 15,6 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)	6,7 [4,4; 8,3] W subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych: 6,9 [5,5; 8,7] W subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych: 3,5 [1,4; 11,3]																
Przeżycie całkowite po medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,1 miesiąca, mediana [95% CI] (miesiące)	Nie osiągnięto [11,5; nie osiągnięto]																
Korzyść kliniczna (całkowita lub czesioowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby przez >6 miesięcy), % [95% CI]	56,9% [44,78; 68,6]																
Pacjenci, którzy trwale przerwali leczenie, n (%)	61 (83,6%), głównie z powodu progresji choroby.																
<p>FAS – full analysis set.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki analizy wpływu charakterystyki wyjściowej na uzyskane wyniki w kohorcie z niską ekspresją HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność <math>\geq 3</math> miejsc przerzutów w badaniu przesiewowym była jedynym parametrem istotnie powiązaniem z brakiem odpowiedzi na leczenie w kohorcie 2</li> </ul>																	

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski						
<p>(p = 0,018), tj. subpopulacji z niską ekspresją HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność <math>\geq 3</math> miejsc przerzutów w badaniu przesiewowym wiązała się istotnie z krótszym PFS (HR: 2,24, 95% CI: 1,27; 3,93, p = 0,004) a ekspresja receptorów hormonalnych z dłuższym PFS (HR: 0,48, 95% CI: 0,26; 0,92, p = 0,022).</li> </ul> <p>Ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>spośród 14 pacjentów wykazujących nadekspresję HER2 (tj. z nowotworem HER2+) w ocenie przed włączeniem do badania i ostatecznie przydzielonych do kohorty 2 (z niską ekspresją HER2) po biopsji na początku badania, sześciu wykazało potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie (42,9%, 95% CI: 17,7; 71,1). Potwierdzona obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 19% (95% CIL 5,4; 41,9, n = 4/21) pacjentów z rakiem piersi niewykazującym początkowo ekspresji HER2, których przydzielono do kohorty 2 po wyjściowej biopsji;</li> <li>podobne częstości występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) obserwowano w subpopulacji pacjentów z IHC1+ (ORR=39%) jak i IHC2+/ISH- (ORR=35,5%);</li> <li>podobną medianę PFS obserwowano w subpopulacji pacjentów z IHC1+ (PFS=6,9 miesiąca; 95% CI: 4,1; 11,7) jak i IHC2+/ISH- (PFS=5,8 miesiąca, 95% CI: 3,9; 7,6)</li> </ul> <p>Analizy molekularne wykazały, że komórki nowotworowe wykazujące niski poziom HER2, ale nie komórki bez jakiegokolwiek ekspresji HER2, wychwytyują trastuzumab derukstekan (p=0,053) [15], [18].</p> <p>W kohorcie 2, niską ekspresją HER2, 10 (14%) stanowili pacjenci z przerzutami do mózgu, w tym 30% z ekspresją receptorów hormonalnych. W subpopulacji tej 3 (30%) pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, 50% korzyść kliniczną, a mediana PFS została oszacowana na 4,1 miesiąca [95% CI: 2,3; 11,7] [17].</p> <p>W referencji [19] przedstawiono dane z krótszego okresu obserwacji (mediana 10,1 miesiąca), w którym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w ocenie badacza wynosił: 33,3% [95% CI: 56,7; 79,8];</li> <li>mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wynosiła 7,6 miesiąca [95% CI: 5,4; niemożliwa do oszacowania];             <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS wynosiła 6,7 miesiąca [95% CI: 8,4; niemożliwe do oszacowania.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W poniższej tabeli dane z zakresu bezpieczeństwa terapii podano jedynie w kohorcie 2, z niską ekspresją HER2 a także poglądowo w populacji ogólnej (tj. wszystkich 3 kohort).</p>							
<p><b>Tabela 42. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 (kohorta 2) oraz w populacji ogólnej (łącznie wyniki dla kohort 1-3) – wyniki zbierane do października 2021 roku [15].</b></p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 1252 797 1340">Punkt końcowy, n (%)</th> <th data-bbox="808 1252 1245 1340">Populacja ogólna (kohorty 1-3) Trastuzumab derukstekan, N=179</th> <th data-bbox="1245 1252 1715 1340">Subpopulacja z niską ekspresją HER2 (kohorta 2) Trastuzumab derukstekan, N=73</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1340 797 1377">Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane</td> <td data-bbox="808 1340 1245 1377">179 (100%)</td> <td data-bbox="1245 1340 1715 1377">73 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy, n (%)	Populacja ogólna (kohorty 1-3) Trastuzumab derukstekan, N=179	Subpopulacja z niską ekspresją HER2 (kohorta 2) Trastuzumab derukstekan, N=73	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	179 (100%)	73 (100%)	
Punkt końcowy, n (%)	Populacja ogólna (kohorty 1-3) Trastuzumab derukstekan, N=179	Subpopulacja z niską ekspresją HER2 (kohorta 2) Trastuzumab derukstekan, N=73					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	179 (100%)	73 (100%)					

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			Wnioski
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia nasilenia	88 (49,2%)	40 (54,8%)	
Zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia	3 (1,7%)	0	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane)	173 (96,6%)	72 (98,6%)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane) 3/4 stopnia nasilenia	64 (35,8%)	29 (39,7%)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane) 5 stopnia nasilenia	0	0	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	54 (30,2%)	23 (31,5%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	30 (16,8%)	13 (17,8%)	
<p>Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w kohorcie 2 (z niską ekspresją HER2) był porównywalny z profilem bezpieczeństwa w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania DAISY.</p> <p>W populacji ogólnej pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekaniem najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ stopnia 3 były neutropenia (12%), zmęczenie (8%) i wymioty (6%), zgodnie z profilem toksyczności inhibitorów TOP1. U dziewięciu pacjentów (5%) stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc, wszystkie o stopniu nasilenia 1. lub 2. U trzech pacjentów (1,7%) stwierdzono zmniejszenie frakcji wyrzutowej (jeden o 3 stopniu nasilenia). U trzech pacjentów (1,7%) wystąpiło działanie/zdarzenie niepożądane 5. stopnia nasilenia.</p>			
<b>Badanie Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]</b>			
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Kohortowe, prospektywne, otwarte badanie I fazy NCT02564900 było pierwszym badaniem dla trastuzumabu derukstekanu przeprowadzonym na ludziach, w celu określenia zalecanej dawki i oceny bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności klinicznej u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, z ekspresją HER2 (niską lub wysoką). Badanie składało się z dwóch części: 1a i 1b: część 1a obejmowała ocenę zwiększania dawki trastuzumabu derukstekanu (0,8 do 8,0 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej co 3 tygodnie) zgodnie ze zmodyfikowaną metodą ciągłej ponownej oceny oraz eskalację dawki zgodnie z zasadą kontroli przedawkowania w celu określenia bezpieczeństwa (w tym toksyczności ograniczającej dawkę), maksymalnej tolerowanej dawki i zalecanej dawki do dalszych badań. Część 2 dotyczyła dalszej oceny wybranego dawkowania pod kątem bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności klinicznej przy rekomendowanej, wybranej dawce trastuzumabu derukstekanu z fazy 1a wynoszącej 5,4 i 6,4 mg/kg co 3 tygodnie. Pacjentów włączono do 1 z 5 kohort na podstawie typu nowotworu łitego i statusu HER2; osoby z przerzutowym rakiem piersi, którzy są oporni na leczenie standardowe lub nie tolerują takiego leczenia, lub dla których nie jest dostępne standardowe leczenie i z niskim poziomem ekspresji HER2 włączono do kohort 2c i 2e. Badanie opisano w licznych referencjach, uwzględniających wyniki dla różnych kohort pacjentów, z różnymi nowotworami litymi czy wysokim poziomem ekspresji HER2 (referencje do badania NCT02564900 nieuwzględniające wnioskowaną populację i interwencji wykluczano z analizy klinicznej). <b>W referencji Modi i wsp. 202 [21], stanowiącej pełnotekstową publikację do badania NCT02564900, omówiono pokrótce kluczowe aspekty metodyki badania i przedstawiono wyniki łącznie wyniki z zakresu skuteczności dla kohorty pacjentów z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, łącznie (N=54) dla grupy leczonej trastuzumabem derukstekaniem w zarejestrowanej dawce 5,4 mg/kg (N=21) i niezarejestrowanej aktualnie dawce 6,4 mg/kg co 3 tygodnie (N=33), co jest częściowo niezgodne z przyjętymi założeniami odnośnie dawkowania w analizie klinicznej, ale wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla obu kohort oddzielnie. W referencji [23], tj. stronie rejestru badań klinicznych omówiono wyniki z zakresu skuteczności dla kohorty pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych, a zatem populacji i interwencji spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.</b></p>			<p><b>Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych wiąże się z korzyściami klinicznymi. Z uwagi na mniejszą toksyczność terapii, dawka trastuzumabu derukstekanu 5,4 mg/kg została wybrana do dalszych badań w populacji pacjentów z rakiem piersi.</b></p>

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski												
<p><b>W związku z powyższym, ogólne informacje dotyczące przebiegu badania opisano na podstawie referencji [21], natomiast wyniki w kohorcie z pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg co 3 tygodnie – na podstawie referencji [23]. Leczenie wnioskowaną interwencją prowadzono do progresji choroby lub utraty z badania lub nieakceptowalnej toksyczności.</b></p> <p>Mediana czasu trwania leczenia w całej populacji pacjentów rakiem piersi i niską ekspresją HER2 w referencji [21] wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 0,7-29,2), i była porównywalna w kohortach leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 i 6,4 mg/kg. Do lutego 2019 roku 11/21 (52,4%) pacjentów z grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg nadal otrzymywało terapię [21]. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Pacjenci z rakiem piersi (dane dla kohorty 5,4 mg/kg i 6,5 mg/kg) włączeni do badania byli intensywnie leczeni; 83,3% otrzymywało wcześniej leczenie <math>\geq 5</math> linii leczenia przeciwnowotworowego. Dziesięciu pacjentów otrzymywało wcześniej terapię ukierunkowaną na HER2, w tym 1 pacjent otrzymał ją w ramach badania klinicznego. Zgłoszono, że u dziewięciu z tych 10 pacjentów wykonano w przeszłości biopsje, wykazujące nowotwór HER2-dodatni (HER2+), przy czym najnowsze biopsje wykazały niski poziom ekspresji HER2 [21].</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p><b>Tabela 43. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – dane zbierane do lutego 2019 roku [21], [23].</b></p> <table border="1" data-bbox="203 831 1715 1171"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI] – centralna, niezależna ocena</b></td> <td>7 (33,3%) [14,6; 57]</td> </tr> <tr> <td><b>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b></td> <td>Nieemożliwy do oszacowania</td> </tr> <tr> <td><b>Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b></td> <td>2,6 [1,2; 4,2]</td> </tr> <tr> <td><b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b></td> <td>Nieemożliwe do oszacowania [2,7; niemożliwe do oszacowania]</td> </tr> <tr> <td><b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b></td> <td>Nieemożliwe do oszacowania</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 33% pacjentów z kohorty z rakiem piersi z niskim poziomem HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg (dane zbierane do lutego 2019 roku).</p> <p>W referencji [22], podano, że w pośredniej analizie (w której uwzględniono jedynie 10 pacjentów z kohorty z niską ekspresją HER2, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 40% (4/10) pacjentów, a kontrolę choroby (całkowitą lub częściową odpowiedź lub stabilizację choroby) uzyskało 90% (9/10) chorych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=21	<b>Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI] – centralna, niezależna ocena</b>	7 (33,3%) [14,6; 57]	<b>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwy do oszacowania	<b>Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	2,6 [1,2; 4,2]	<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwe do oszacowania [2,7; niemożliwe do oszacowania]	<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwe do oszacowania	
Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=21												
<b>Główny punkt końcowy – potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenia (tj. odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.), n (%) [95% CI] – centralna, niezależna ocena</b>	7 (33,3%) [14,6; 57]												
<b>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwy do oszacowania												
<b>Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	2,6 [1,2; 4,2]												
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu], mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwe do oszacowania [2,7; niemożliwe do oszacowania]												
<b>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	Nieemożliwe do oszacowania												



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski
<p>W kohorcie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego o 4 lub 5 stopniu nasilenia podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg [21]. Ogółem 3 (14,3%) pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (łącznie 4 zdarzenia - po jednym przypadku: anemii, gorączki neutropenicznej, infekcji paciorkowcami, zatorowości płucnej). Nieciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 95,2% pacjentów [23]</p>		
<p><b>Tabela 44. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 – dane zbierane do lutego 2019 roku [21], [23].</b></p>		
Punkt końcowy, n (%)	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=21	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia
<b>Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>		
Anemia (obejmuje: obniżenie poziomu hemoglobiny, obniżenie liczby erytrocytów i anemię)	7 (33,3%)	2 (9,5%)
Obniżenie liczby białych krwinek (obejmuje leukopenię i obniżenie liczby leukocytów)	4 (19%)	2 (9,5%)
Obniżenie liczby płytek krwi (obejmuje trombocytopenię i obniżenie liczby płytek krwi)	3 (14,3%)	0
Obniżenie liczby neutrofilów (obejmuje neutropenię i obniżenie liczby neutrofilów)	3 (14,3%)	1 (4,8%)
<b>Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>		
Nudności	15 (71,4%)	1 (4,8%)
Biegunka	9 (42,9%)	1 (4,8%)
Wymioty	10 (47,6%)	0
Zaparcia	7 (33,3%)	0
Zapalenie jamy ustnej	4 (19%)	0
<b>Inne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>		
Obniżenie apetytu	7 (33,3%)	0
Łysienie	6 (28,6%)	0
Zmęczenie	11 (52,4%)	1 (4,8%)
Złe samopoczucie	2 (9,5%)	0

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)			Wnioski
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	3 (14,3%)	1 (4,8%)	
<b>Gorączka</b>	1 (4,8%)	0	
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	1 (4,8%)	0	
<b>Duszność</b>	3 (14,3%)	0	
<b>Obrzęk obwodowy</b>	4 (19%)	0	
<b>Hipoalbuminemia</b>	2 (9,5%)	1 (4,8%)	
<b>Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)</b>	1 (4,8%)	0	
<b>Obniżenie masy ciała</b>	3 (14,3%)	0	
<b>Kaszel</b>	2 (9,5%)	0	
<b>Zawroty głowy</b>	3 (14,3%)	0	
<b>Hipokaliemia</b>	1 (4,8%)	1 (4,8%)	
<p>Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg należały: nudności (71,4%), zmęczenie (52,4%), wymioty (47,6%).</p> <p>U 1/21 pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg odnotowano potencjalną śródmiąższową chorobę płuc, w ocenie niezależnego komitetu, w porównaniu z 10/33 pacjentami z grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem w dawce 6,4 mg/kg (w tej podgrupie 3 pacjentów zmarło z tego powodu).</p> <p>Ogółem porównanie dawek trastuzumabu derukstekanu 5,4 i 6,4 mg/kg wykazało liczbowo wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie w subpopulacji stosującej dawkę 6,4 mg/kg; jednakże towarzyszył temu liczbowo większy odsetek zdarzeń związanych z bezpieczeństwem terapii, w tym zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) stopnia nasilenia <math>\geq 3</math>, ciężkich TEAE, TEAE prowadzących do przerwania leczenia, TEAE skutkujących zmniejszeniem dawki i zgonów. Na podstawie analizy aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa, <b>dawkę 5,4 mg/kg dawkę wybrano do przyszłych badań klinicznych w populacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2.</b></p>			
<b>Badanie DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]</b>			
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem będącego w toku prospektywnego, otwartego, kohortowego badania II fazy o akronimie DEBBRAH była ocena efektywności trastuzumabu derukstekanu u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym rakiem piersi HER2+ lub z niską ekspresją HER2, i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, wcześniej leczonych co najmniej jedną linią terapii przeciwnowotworowej. Do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kohorty 1 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+, i stabilnymi przerzutami do mózgu, po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=8 [24];</li> <li>- kohorty 2 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub niską ekspresją HER2 i bezobjawowymi, nieleczonym przerzutami do mózgu, N=11 [24];</li> <li>- kohorty 3 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=9 [24];</li> </ul>			<p><b>Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych wiąże się z korzyściami klinicznymi również w przypadku pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.</b></p>

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski				
<p>- kohorty 4 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, z progresją przerzutów do mózgu po operacji, radiochirurgii stereotaktycznej/ radioterapii stereotaktycznej i/lub radioterapii całego mózgu, N=4 [24] (nowsze dane z referencji [25]: N=7);</p> <p>- kohorty 5 kwalifikowano pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z HER2+ lub z niską ekspresją HER2, z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, N=4 [24].</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie.</p> <p>W referencji Pérez-García 2022 [24], stanowiącej pełnotekstową publikację do badania DEBBRAH, omówiono metodykę badania oraz wyniki dla kohort 1-3. W kohorcie 2 przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów z HER2+ (definiowaną jako wynik IHC 3+, ISH <math>\geq 2,0</math> lub średnia liczba kopii HER2 <math>\geq 6,0</math> sygnałów); jedynie w abstrakcie konferencyjnym [25] przedstawiono szczerkowe dane dla kohorty 2 (ale łącznie wyniki dla pacjentów z HER2+ i niską ekspresją HER2) i 4 (tylko pacjenci z niską ekspresją HER2, N=7), zbierane do kwietnia 2022 roku.</p> <p><b>W związku z powyższym, ogólne informacje dotyczące przebiegu badania opisano na podstawie referencji [24] i [26] (strona rejestru badań klinicznych), natomiast wyniki w kohorcie z pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg co 3 tygodnie w kohorcie 4 – na podstawie referencji konferencyjnym [25]. Leczenie wnioskowana interwencją kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, planowego wycofania się z badania lub zakończenia badania.</b></p> <p>Głównym punktem końcowym dla kohorty 4 był całkowity odsetek pacjentów z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie (ORR-IC) według kryteriów RANO-BM.</p> <p>Pacjenci z rakiem piersi włączeni do badania byli intensywnie leczeni; w kohorcie 4 mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 2-4), a mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 9,5 miesiąca (zakres: 1,6-15,7 miesiąca; dane zbierane do kwietnia 2022 [25]).</p> <p><u>Wyniki z zakresu skuteczności dla kohorty 4 (z niską ekspresją HER2)</u></p> <p>Jeden pacjent z kohorty został wykluczony z analizy, z uwagi na przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych. W momencie analizy w kwietniu 2022, 3/6 (50%) pacjentów kontynuowało leczenie [25].</p> <p><b>Tabela 45. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2, z przerzutami do mózgu – dane zbierane do kwietnia 2022 roku [25].</b></p> <table border="1" data-bbox="203 1038 1715 1203"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 1038 1167 1114">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1167 1038 1715 1114">Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1114 1167 1203"><b>Główny punkt końcowy – pacjenci z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie (ORR-IC) według kryteriów RANO-BM, n (%) [95% CI]</b></td> <td data-bbox="1167 1114 1715 1203">2 (33%), w tym 2 pacjentów z częściową wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie [4,3; 77,7]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Profil bezpieczeństwa (dla kohorty 2+4)</u></p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) dowolnego stopnia nasilenia były zmęczenie (58,3%; w tym 8,3% <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia) i nudności (50%; w tym 0% <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia). Zgłoszono dwa (16,7%; w tym 0% <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia) przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. Ciężkie TEAE niezwiązane z leczeniem wystąpiły u 2 (16,7%) z 12 pacjentów; 1 przypadek bólu ogólnego (o 3 stopniu nasilenia) i 1 przypadek zatorowości żyłnej, który zakończył się śmiercią. Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.</p>	Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=6	<b>Główny punkt końcowy – pacjenci z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie (ORR-IC) według kryteriów RANO-BM, n (%) [95% CI]</b>	2 (33%), w tym 2 pacjentów z częściową wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie [4,3; 77,7]	
Punkt końcowy	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=6				
<b>Główny punkt końcowy – pacjenci z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie (ORR-IC) według kryteriów RANO-BM, n (%) [95% CI]</b>	2 (33%), w tym 2 pacjentów z częściową wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie [4,3; 77,7]				

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski																		
<b>Badanie Bieth i wsp. 2023 [27]</b>																			
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem retrospektywnego, jednoramiennego badania obserwacyjnego Bieth i wsp. 2023 [27], była ocena efektywności praktycznej trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentek z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, wcześniej leczonych (co najmniej jedną linią chemioterapii). Badanie przeprowadzono w dwóch paryskich ośrodkach, a analiza objęto 22 pacjentki, w tym 18 z ekspresją receptorów hormonalnych i 4 bez ekspresji receptorów hormonalnych.</p> <p>Wszystkie pacjentki otrzymywały trastuzumab derukstekan, dożylnie w dawce 5,4 mg/kg, co 3 tygodnie, do grudnia 2022 roku. <u>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,9</u> miesiąca w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych i 5,7 miesiąca w subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych. Chore były obserwowane do lutego 2023 roku.</p> <p>Pacjentki z rakiem piersi włączone do badania były wcześniej intensywnie leczone; mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p>W okresie obserwacji 7/22 (31,8%) pacjentek zmarło z powodu raka piersi, w tym 6 w subpopulacji z ekspresją receptorów hormonalnych i 1 w subpopulacji bez ekspresji receptorów hormonalnych.</p> <p><b>Tabela 46. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych, z niską ekspresją HER2 - dane zbierane do lutego 2023 roku [27].</b></p> <table border="1" data-bbox="203 821 1715 1110"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 821 943 895">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="943 821 1339 895">Subpopulacja z ekspresją receptorów hormonalnych, N=18</th> <th data-bbox="1339 821 1715 895">Subpopulacja bez ekspresji receptorów hormonalnych, N=4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 895 943 962"><b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) po 3 miesiącach terapii, n (%)</b></td> <td data-bbox="943 895 1339 962">11 (61,1%)</td> <td data-bbox="1339 895 1715 962">2 (50%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 962 943 999"><b>Całkowita odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b></td> <td data-bbox="943 962 1339 999">2 (11,1%)</td> <td data-bbox="1339 962 1715 999">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 999 943 1035"><b>Częściowa odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b></td> <td data-bbox="943 999 1339 1035">9 (50%)</td> <td data-bbox="1339 999 1715 1035">2 (50%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1035 943 1072"><b>Stabilizacja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b></td> <td data-bbox="943 1035 1339 1072">5 (27,8%)</td> <td data-bbox="1339 1035 1715 1072">1 (25%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1072 943 1110"><b>Progresja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b></td> <td data-bbox="943 1072 1339 1110">2 (11,1%)</td> <td data-bbox="1339 1072 1715 1110">1 (25%)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Najdłuższy odnotowany czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 15,8 miesiąca.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	Punkt końcowy	Subpopulacja z ekspresją receptorów hormonalnych, N=18	Subpopulacja bez ekspresji receptorów hormonalnych, N=4	<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	11 (61,1%)	2 (50%)	<b>Całkowita odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	2 (11,1%)	0	<b>Częściowa odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	9 (50%)	2 (50%)	<b>Stabilizacja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	5 (27,8%)	1 (25%)	<b>Progresja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	2 (11,1%)	1 (25%)	<p><b>Stosowanie trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2, wcześniej intensywnie leczonych wiąże się z korzyściami klinicznymi oraz dobrą tolerancją leczenia.</b></p>
Punkt końcowy	Subpopulacja z ekspresją receptorów hormonalnych, N=18	Subpopulacja bez ekspresji receptorów hormonalnych, N=4																	
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	11 (61,1%)	2 (50%)																	
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	2 (11,1%)	0																	
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	9 (50%)	2 (50%)																	
<b>Stabilizacja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	5 (27,8%)	1 (25%)																	
<b>Progresja choroby po 3 miesiącach terapii, n (%)</b>	2 (11,1%)	1 (25%)																	

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski												
<p><b>Tabela 47. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych co najmniej jedną chemioterapią, z niską ekspresją HER2 - dane zbierane do lutego 2023 roku [27].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy, n (%)</th> <th>Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1 zdarzenie niepożądane ogółem</td> <td>19 (86%)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie 1-2 stopnia nasilenia</td> <td>14 (63%)</td> </tr> <tr> <td>Nudności 1-2 stopnia nasilenia</td> <td>13 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia</td> <td>2 (9,1%) w tym: anemia i cytoliza wątroby</td> </tr> <tr> <td>Jatrogenna śródmiąższowa choroba płuc</td> <td>3 (14,3%), w tym 1 przypadek zakończony zgonem.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należało zmęczenie i nudności, o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Spośród 3 przypadków jatrogennej śródmiąższowej choroby płuc, 1 przypadek zakończył się zgonem pacjentki.</p>		Punkt końcowy, n (%)	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=22	≥1 zdarzenie niepożądane ogółem	19 (86%)	Zmęczenie 1-2 stopnia nasilenia	14 (63%)	Nudności 1-2 stopnia nasilenia	13 (58%)	Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	2 (9,1%) w tym: anemia i cytoliza wątroby	Jatrogenna śródmiąższowa choroba płuc	3 (14,3%), w tym 1 przypadek zakończony zgonem.	
Punkt końcowy, n (%)	Trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg, N=22													
≥1 zdarzenie niepożądane ogółem	19 (86%)													
Zmęczenie 1-2 stopnia nasilenia	14 (63%)													
Nudności 1-2 stopnia nasilenia	13 (58%)													
Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	2 (9,1%) w tym: anemia i cytoliza wątroby													
Jatrogenna śródmiąższowa choroba płuc	3 (14,3%), w tym 1 przypadek zakończony zgonem.													
<b>AI-Tweigeri 2023 [28]</b>														
<p>W referencji AI-Tweigeri 2023 [28] opisano przypadek 72-letniej pacjentki, z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC1+) i ekspresją receptorów hormonalnych, wcześniej intensywnie leczoną, w tym kilkoma liniami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p> <p>Chronologicznie, pacjentka od diagnozy choroby, a przed zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu przeszła następujące etapy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmodyfikowaną mastektomię z wycięciem pachowych węzłów chłonnych;</li> <li>- następnie do progresji choroby stosowała letrozol;</li> <li>- po kolejnej całkowitej resekcji ognisk nowotworowych - eksemastan;</li> <li>- po wystąpieniu masywnych przerzutów do płuc, kości, wątroby i tkanek miękkich: fulwestrant, palbocycylib, denosumab;</li> <li>- po kolejnej progresji - paklitaksel i gemcytabina (8 cykli);</li> <li>- po kolejnej progresji - liposomalną doksorubicynę;</li> <li>- po kolejnej progresji - erybulinę.</li> </ul> <p>Po kolejnej progresji choroby pacjenta rozpoczęła stosowanie trastuzumabu derukstekanu (jak w badaniu estinyBreast04), dożylnie, co 3 tygodnie. Pacjentka ukończyła osiem cykli terapii bez istotnej toksyczności, w tym ze stabilnym stanem serca bez zmian we frakcji wyrzutowej i poprawą LGS (ang. <i>Global longitudinal strain</i>).</p> <p>Dwa tygodnie po ostatnim cyklu pacjentka zgłosiła się na oddział ratunkowy z powodu nagłego, ostrego bólu w nadbrzuszu promieniującego do lewego barku z jednym epizodem wymiotów. Chorą ustabilizowano i wypisano do domu, lecz następnego dnia wezwano do pilnego przyjęcia ze względu na badanie radiologiczne stwierdzające obecność wolnego powietrza pod przeponą. Została przyjęta w trybie pilnym i leczona zachowawczo za pomocą leków niedoustnych, płynów dożylnych, antybiotyków, leków przeciwbólowych oraz poddana serii badań jamy brzusznej, a następnie włączono inhibitor pompy protonowej.</p> <p>Skontaktowano się z zespołami chirurgicznymi, anestezjologicznymi i kardiologicznymi w celu ewentualnej interwencji chirurgicznej. Jej wyniki prób wątrobowych wątrobowe, badań czynności nerek, elektrolitów i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) mieściły się w granicach normy. W badaniu rentgenowskim jamy brzusznej stwierdzono odmě otrzewnową w lewym górnym kwadrancie. W tomografii komputerowej uwidoczono ubytek ściany żołądka związany z ogniskami wolnego powietrza i wynaczynieniem kontrastu w odźwierniku zgodnym z perforacją odźwiernika. W badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa wynosiła 40%, a GLS 14,6%. Czynność skurczowa lewej komory była umiarkowanie obniżona, pacjentka pozostawał</p>		<p><b>Stosowanie trastuzumabu derukstekanu może powodować perforacje przewodu pokarmowego, zatem należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń.</b></p>												

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
pod obserwacją, a kontrolne badanie tomografii komputerowej z doustnym kontrastem nie wykazało ewidentnie znacznego wycieku kontrastu doustnego, stabilnych ognisk powietrznych i wyraźnych zmian zapalnych w okolicy żołądek kompatybilnych z perforacją; w związku z tym pacjentka została wypisana do domu w stanie stabilnym.	

CI – przedział ufności; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu).

## 15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 4 badania nieopublikowane [48]-[50], [51], [52], [53], dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla dalszej oceny klinicznej produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[48]-[50]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04494425 2019-004493-26 Akronim: DESTINY-Breast06</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Astra Zeneca</p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Badanie randomizowane, III fazy, interwencyjne, w układzie grup równoległych, otwarte (zaślepiony tylko sponsor)</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Do około 60 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS;</li> <li>- OS;</li> <li>- ORR, w tym osobno całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas do drugiej progresji choroby [lub zgonu];</li> <li>- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;</li> <li>- immunogenność;</li> </ul>	Aktywne, brak rekrutacji	<p><u>Pacjenci z rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 i HR+, u których wystąpiła progresja choroby w czasie leczenia hormonalnego z powodu przerzutów.</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- potwierdzony w badaniu patologicznym zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, z niską ekspresją HER2 (IHC2+/ISH- lub IHC1+/IHS- lub brak wyniku ISH) lub brakiem ekspresji HER2 (IHC0/IHS- lub brak wyniku ISH) w teście przeprowadzonym lokalnie;</li> <li>- pacjenci z niską ekspresją HER2 lub wynikiem IHC &gt;0, ale &lt;1+ w</li> </ul>	866 pacjentów	Trastuzumab derukstekan (dożylnie) vs chemioterapia wybrana przez lekarza (kapecytabina, paklitaksel, nab-paklitaksel)	24 lipca 2020 roku do 20 lipca 2026 roku

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;</li> <li>- czas do pogorszenia jakości życia/stanu pacjenta;</li> <li>- ocena stężenia leku w surowicy.</li> </ul>		<p>ocenie przeprowadzonej przez centralne laboratorium;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem, który nigdy nie był HER2+;</li> <li>- pacjenci z ekspresją receptorów hormonalnych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią z powodu choroby zaawansowanej lub przerzutowej, z odpowiednią tkanką guza do oceny;</li> </ul> </li> <li>- pacjenci z progresją choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej z zastosowaniem terapii endokrynej z inhibitorem CDK4/6 lub progresją choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach terapii endokrynej z lub bez terapii celowanej, z powodu choroby przerzutowej;</li> <li>- odpowiednia czynność organów wewnętrznych i szpiku kostnego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci niekwalifikujący się do zastosowania wszystkich opcji w grupie chemioterapii wybranej przez lekarza;</li> <li>- współistniejące, istotne klinicznie choroby specyficzne dla płuc;</li> <li>- niekontrolowana lub znacząca choroba lub infekcja układu krążenia;</li> <li>- udokumentowana wcześniej śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc wymagające stosowania sterydów, aktualnie ILD/zapalenie płuc lub podejrzenie</li> </ul>			



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacja o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				ILD/zapalenia płuc, którego nie można wykluczyć na podstawie badań obrazowych podczas badań przesiewowych; - pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego lub klinicznie aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego; - wcześniejsza randomizacja lub leczenie w ramach poprzedniego badania trastuzumabu derukstekanu, niezależnie od przypisania do ramienia terapeutycznego; - jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne).			
[51]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05950945 2023-505616-38-00 Akronim: DESTINY-Breast15</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3b, Multicenter, Global, Interventional, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Subjects Who Have Unresectable and/or Metastatic HER2-low or HER2 Immunohistochemistry (IHC) 0 Breast Cancer (DESTINY-Breast15).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Daiichi Sankyo, Inc, dodatkowo: Astra Zeneca</p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Badanie nierandomizowane, fazy IIIb, interwencyjne, w układzie grup równoległych, otwarte, kohortowe</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia kryteriów przerwania leczenia.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - PFS; - czas do przerwania leczenia lub zgonu; - ORR (w tym ocena odpowiedzi całkowitej lub częściowej); - profil bezpieczeństwa; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem;</p>	Jeszcze brak rekrutacji	<p><u>Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 lub brakiem ekspresji HER2, wcześniej leczeni</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - zgoda na udział w badaniu, w tym na dostarczenie nowej lub archiwalnej próbki guza do badania; - potwierdzony w badaniu patologicznym rak piersi, nieresekcyjny i/lub przerzutowy, HR+ lub HR-; - rak z niską ekspresją HER2 (IHC1+ lub IHC2+/ISH-) lub bez ekspresji HER2 (IHC0), nigdy wcześniej nieokreślony jako HER2+; - pacjenci wcześniej nieleczeni terapiami anti-HER2;</p>	250 pacjentów	Trastuzumab derukstekan (5,4 mg co 3 tygodnie) w kohortach wyodrębnionych ze względu na stopień ekspresji HER2 (niska lub brak) i status ekspresji receptorów hormonalnych (ekspresja lub brak) - łącznie 4 kohorty	Od października 2023 roku do października 2027 roku

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pogorszenia jakości życia/stanu pacjenta;</li> <li>- ocena tolerancji leczenia.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni 1-2 wcześniejszymi liniami terapii z powodu choroby przerzutowej;</li> <li>- w przypadku pacjentów z HR+, nawrót choroby w ciągu &lt;2 lat od rozpoczęcia endokrynej terapii adjuwantowej lub pacjenci z progresją w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii inhibitorami CDK4/6;</li> <li>- co najmniej jedna zmiana możliwa do oceny;</li> <li>- pacjenci z przerzutami do mózgu nieleczonymi, bezobjawowymi, niewymagającymi szybkiej interwencji medycznej;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG 0-1;</li> <li>- spodziewana długość życia &gt;12 tygodni;</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>- odpowiednia funkcja organów wewnętrznych i szpiku kostnego;</li> <li>- stosowanie antykoncepcji przez chorych w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie koniugatem przeciwciała-lek;</li> <li>- niekontrolowana lub znacząca choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>- wydłużenie skorygowanego odstępu QT;</li> <li>- w przeszłości (niezakaźna) ILD/zapalenie płuc, które wymagało stosowania sterydów, pacjenci aktualnie chorujący na ILD/zapalenie płuc lub gdy nie</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>można wykluczyć podejrzenia ILD/zapalenia płuc za pomocą badań obrazowych podczas badania przesiewowego; - ucisk na rdzeń kręgowy lub klinicznie aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - wiele pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu 3 lat, z wyjątkiem odpowiednio wyciętego nieczerniakowego raka skóry niebędącego <i>in situ</i>, innych guzów litych leczonych radykalnie; - w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancje lecnicze lub nieaktywne składniki produktu leczniczego; - w przeszłości ciężkie reakcje nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne; - niekontrolowana infekcja wymagająca podania dożylnych antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych; - czynny pierwotny niedobór odporności, znane niekontrolowane aktywne zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - otrzymanie w przeszłości żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą ekspozycją na badany lek; - przetrwałe objawy toksyczności wynikające z wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej,</p>			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacja o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>zdefiniowane jako toksyczność (inna niż łysienie), która nie ustąpiła jeszcze do stopnia nasilenia <math>\leq 1</math> lub wartości wyjściowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajść w ciążę;</li> <li>- współistniejące, istotne klinicznie choroby specyficzne dla płuc;</li> <li>- wszelkie choroby autoimmunologiczne, tkanki łącznej lub zapalne;</li> <li>- wcześniejsza całkowita pneumonektomia.</li> </ul>			
[52]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05573893 D9673R00028 Akronim: PROVIDENCE</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients with HER2-positive or HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated with Trastuzumab Deruxtecan.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca, współpraca: Daiichi Sankyo, Inc.</p>	<p><u>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Do 60 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;</li> <li>- ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia;</li> <li>- PFS;</li> <li>- OS;</li> <li>- czas do przerwania leczenia;</li> <li>- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- modyfikacje dawkowania;</li> <li>- odpowiedź na leczenie.</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p><u>Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z HER2+ lub niską ekspresją HER2, wcześniej leczeni</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat, z patologicznie udokumentowanym rakiem piersi, który: jest nieoperacyjny lub przerzutowy, z HER2+ lub niską ekspresją HER2;</li> <li>- pacjenci wcześniej leczeni jedną terapią ukierunkowaną anty-HER2, jeśli guz jest HER2+ lub wcześniej leczeni chemioterapią z powodu przerzutów lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej, w przypadku guzów z niską ekspresją HER2;</li> <li>- udokumentowana radiologicznie progresja choroby (w trakcie lub po ostatnim leczeniu);</li> </ul>	800 pacjentów	Trastuzumab derukstekan stosowany zgodnie z dawkowaniem w ChPL w dwóch kohortach wyodrębnionych ze względu na poziom ekspresji HER2 (HER2+ i niską ekspresję HER2).	Od 12 września 2023 roku do 31 grudnia 2030 roku

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci kwalifikujący się do leczenia trastuzumabem derukstekanem zgodnie ze wskazaniem określonym w ChPL Enhertu®;</li> <li>- umiejętność czytania i rozumienia języka niemieckiego lub angielskiego;</li> <li>- podpisana pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na trastuzumab derukstekan lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- bieżący lub planowany udział w interwencyjnym badaniu klinicznym;</li> <li>- aktualnie prowadzone lub planowane leczenie systemowe dowolnego nowotworu innego niż nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi.</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpozyczenia/ zakończenia badania
[53]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05945732 DS8201-0005-NIS-MA Akronim: brak</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Prospective, Non-interventional Study (NIS) With Trastuzumab Deruxtecan for Patients with HER2-low Expressing Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Accompanied by a Disease Registry of Patients Treated with Conventional Chemotherapy (DESTINY Breast Respond HER2-low Europe</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Daiichi Sankyo Europe, GmbH, a Daiichi Sankyo Company</p>	<p><u>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kliniczno-kontrolne</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Do 31 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ocena rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z niską ekspresją HER2; - profil bezpieczeństwa; - odsetek pacjentów otrzymujących profilaktyczne leczenie z powodu działań niepożądanych; - czas do przerwania leczenia; - ocena tolerancji; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; - odsetek pacjentów doświadczających nudności i wymioty, na podstawie wypełnianych przez pacjentów dzienników.</p>	Jeszcze brak rekrutacji	<p><u>Pacjenci z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, wcześniej leczeni</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wiek <math>\geq</math> 18 lat z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieresekcyjnego i/lub przerzutowego raka piersi; - udokumentowany niski poziom ekspresji HER2 (IHC1+ lub IHC2+/ISH-); - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu przerzutów lub pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej; - decyzja o ponownym rozpoczęciu terapii trastuzumabem derukstekanem lub konwencjonalnej chemioterapii, zgodnie z decyzją lekarza; - pisemna i świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub karmienie piersią; - pacjenci, którzy w momencie gromadzenia danych do tego badania biorą udział lub uczestniczyli w badaniu interwencyjnym z zaślepieniem.</p>	1350 pacjentów	Trastuzumab derukstekan stosowany zgodnie z dawkowaniem w ChPL, konwencjonalna chemioterapia (np. kapecytabina erybulina, gemcytabina, paklitaksel, nab-paklitaksel zgodnie z odpowiednimi ChPL)	Od września 2023 roku do września 2028 roku

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; HER2+ - rak z (nad) ekspresją HER2; ILD – śródmiąższowa choroba płuc; HR+ ekspresja receptorów hormonalnych; HR- brak ekspresji receptorów hormonalnych; IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH – hybrydyzacja *in situ*, OS – przeżycie całkowite, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu].

## **15.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU**

Dodatkową analizę bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Enhertu® [54], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55], pełnego raportu EPAR dotyczącego zastosowania produktu Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu [56], Planu Zarządzania ryzykiem (RPM) dla produktu Enhertu® [57] ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Enhertu® zamieszczonej na stronie agencji FDA [58], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [59]. Dodatkowo, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dwa badania/analizy, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej: Waliany i wsp. 2023 [60] oraz Ma i wsp. 2023 [61].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu przedstawiono w rozdz. 8.1.

### **15.7.1. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU – DANE Z CHPL I KOMUNIKATÓW**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [54]**

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

*Produkt leczniczy Enhertu® 5,4 mg/kg*

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu® oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu® 5,4 mg/kg (n = 1449) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,6 miesiąca (zakres od 0,2 do 45,1 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (74,6%), zmęczenie (56,5%), wymioty (41,6%), łysienie (37,5%), neutropenia (34,6%), zaparcia (34,6%), niedokrwistość (34,2%), zmniejszenie łaknienia (32,4%), biegunka (28,5%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (25,7%), małopłytkowość (24%) i leukopenia (23,5%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0, były neutropenia (16,5%), niedokrwistość (9,4%), zmęczenie (8,1%), leukopenia (6,3%), nudności (5,8%), małopłytkowość (5%), limfopenia (4,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), hipokaliemia (3,5%), wymioty (2,6%), biegunka (2%), zmniejszenie łaknienia (1,7%), zapalenie płuc (1,4%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 33,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (13%), zmęczenie (4,8%), niedokrwistość (4,6%), leukopenia (3,7%), małopłytkowość (3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%) i śródmiąższowa choroba płuc (2,4%). Dawkę zmniejszono u 20,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były nudności (4,8%), zmęczenie (4,8%), neutropenia (3,2%) i małopłytkowość (2,1%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (8,8%).

#### *Produkt leczniczy Enhertu® 6,4 mg/kg*

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu® oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu® 6,4 mg/kg (n = 619) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 41,0 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (71,1%), zmęczenie (58,8%), zmniejszenie łaknienia (53,8%), niedokrwistość (43,5%), neutropenia (42,2%), wymioty (39,1%), biegunka (35,5%), łysienie (35,5%), zaparcia (31,8%), małopłytkowość (30,5%), leukopenia (28,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (23,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE, wersja 5.0, były neutropenia (27,9%), niedokrwistość (23,1%), leukopenia (12,9%), małopłytkowość (9%), zmęczenie (8,2%), zmniejszenie łaknienia (8,1%), limfopenia (7,4%), nudności (5,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,7%), hipokaliemia (4,2%), zapalenie płuc (2,9%), gorączka neutropeniczna (2,9%), wymioty (2,4%), biegunka (2,1%), zmniejszenie masy ciała (2,1%), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi (1,8%), śródmiąższowa choroba płuc (1,6%), duszność (1,3%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 2,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,9%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 39,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (16%), niedokrwistość (7,8%), zmęczenie (5,5%), leukopenia (4%), zmniejszenie łaknienia (4%), śródmiąższowa choroba płuc (3,9%), zapalenie płuc (3,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,6%) i małopłytkowość (2,7%). Dawkę zmniejszono u 30,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (10,7%), nudności (6,5%), neutropenia (6,1%), zmniejszenie łaknienia (5,7%) i małopłytkowość (2,9%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego



nastąpiło u 17% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu®. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (12,4%). U pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg (n = 229), u 25,3% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzano przede wszystkim z powodu niedokrwistości.

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu® w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 49. Działania niepożądane, u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg w różnych rodzajach guzów [54].**

Klasa układów i narządów – kategoria częstości występowania	Działania niepożądane – trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg	Działania niepożądane – trastuzumab derukstekan w dawce 6,4 mg/kg
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
<b>Bardzo często</b>	zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup> , zapalenie płuc
<b>Często</b>	zapalenie płuc	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
<b>Bardzo często</b>	niedokrwistość <sup>b</sup> , neutropenia <sup>c</sup> , małopłytkowość <sup>d</sup> , leukopenia <sup>e</sup> , limfopenia <sup>f</sup>	niedokrwistość <sup>b</sup> , neutropenia <sup>c</sup> , małopłytkowość <sup>d</sup> , leukopenia <sup>e</sup> , limfopenia <sup>f</sup>
<b>Często</b>	-	gorączka neutropeniczna
<b>Niezbyt często</b>	gorączka neutropeniczna	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
<b>Bardzo często</b>	zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia <sup>g</sup>	zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia <sup>g</sup>
<b>Często</b>	odwodnienie	odwodnienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
<b>Bardzo często</b>	ból głowy <sup>h</sup>	ból głowy <sup>h</sup> , zaburzenia smaku
<b>Często</b>	zawroty głowy, zaburzenia smaku	zawroty głowy
<b>Zaburzenia oka</b>		
<b>Często</b>	suchość oka, niewyraźne widzenie <sup>i</sup>	niewyraźne widzenie <sup>i</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
<b>Bardzo często</b>	śródmiąższowa choroba płuc <sup>j</sup> , kaszel, duszność, krwawienie z nosa	śródmiąższowa choroba płuc <sup>j</sup> , kaszel
<b>Często</b>	-	duszność, krwawienie z nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
<b>Bardzo często</b>	nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, ból brzucha <sup>k</sup> , zapalenie jamy ustnej <sup>l</sup> , niestrawność	nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha <sup>k</sup> , zapalenie jamy ustnej <sup>l</sup>
<b>Często</b>	rozdęcie brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia	niestrawność
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
<b>Bardzo często</b>	zwiększona aktywność aminotransferaz <sup>m</sup>	zwiększona aktywność aminotransferaz <sup>m</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		

Klasa układów i narządów – kategoria częstości występowania	Działania niepożądane – trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg	Działania niepożądane – trastuzumab derukstekan w dawce 6,4 mg/kg
<b>Bardzo często</b>	łyśnienie	łyśnienie
<b>Często</b>	wysypka <sup>a</sup> , świąd, hiperpigmentacja skóry <sup>o</sup>	wysypka <sup>a</sup> , świąd, hiperpigmentacja skóry <sup>o</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
<b>Bardzo często</b>	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>p</sup>	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>p</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
<b>Bardzo często</b>	zmęczenie <sup>q</sup> , gorączka	zmęczenie <sup>q</sup> , gorączka, obrzęk obwodowy
<b>Często</b>	obrzęk obwodowy	-
<b>Badania diagnostyczne</b>		
<b>Bardzo często</b>	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>r</sup>	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>r</sup>
<b>Często</b>	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>s</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>s</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
<b>Często</b>	reakcje związane z wlewem <sup>t</sup>	reakcje związane z wlewem <sup>t</sup>

<sup>a</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje grypę, choroby grypopodobne, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie krtani i zakażenie górnych dróg oddechowych. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje grypę, choroby grypopodobne, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> Obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu.

<sup>c</sup> Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilii.

<sup>d</sup> Obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi.

<sup>e</sup> Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek.

<sup>f</sup> Obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów.

<sup>g</sup> Obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi.

<sup>h</sup> Obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę.

<sup>i</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje tylko niewyraźne widzenie.

<sup>j</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 84), śródmiąższową chorobę płuc (n = 69), organizujące się zapalenie płuc (n = 6), zapalenie płuc (n = 4), grzybicze zapalenie płuc (n = 1), zmiany w płucach (n = 1), ostra niewydolność oddechową (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1), niewydolność oddechową (n = 5), popromienne zapalenie płuc (n = 2), zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 1), zaburzenie płucne (n = 1), toksyczność płucną (n = 2), zapalenie płuc z nadwrażliwości (n = 1) i zaciemnienie płuc (n = 1). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje śródmiąższową chorobę płuc (n = 32), zaciemnienie płuc (n = 1), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 65), popromienne zapalenie płuc (n = 1) i niewydolność oddechową (n = 4).

<sup>k</sup> Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu.

<sup>l</sup> Obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej.

<sup>m</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i hipertransaminazemię. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby i nieprawidłową czynność wątroby.

<sup>n</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę swędzącą. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową i wysypkę grudkowo-plamistą.

<sup>o</sup> Obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji.

<sup>p</sup> Obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn.

<sup>q</sup> Obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg.

<sup>r</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 210) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 52), niewydolność serca (n = 3), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i zaburzenie czynności lewej komory (n = 2). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 88) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 10) oraz zaburzenie czynności lewej komory (n = 1).

<sup>s</sup> Obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej i zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej.

<sup>t</sup> W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 16) i nadwrażliwość (n = 2). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 6), nadwrażliwość (n = 1), uderzenia gorąca (n = 2), niedociśnienie (n = 1), wynacznienie w miejscu wlewu (n = 1), wysypkę (n = 1) i świszczący oddech (n = 1). Wszystkie przypadki reakcji związanych z wlewem były stopnia 1. i stopnia 2.

## **Opis wybranych działań niepożądanych**

### *Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc*

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 12% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1. (3,2%) i stopnia 2. (7%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,8% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 26 dni do 31,5 miesiąca).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 16,6% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1. (4,7%) i stopnia 2. (8,4%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów, a zdarzenia stopnia 4. wystąpiły u 0,2% pacjentów. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,9% pacjentów. U jednego pacjenta występowała w przeszłości śródmiąższowa choroba płuc, która uległa nasileniu po leczeniu, prowadząc do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc stopnia 5. (zakończonej zgonem). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: -0,5 do 21).

### *Neutropenia*

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449) neutropenię zgłoszono u 34,6% pacjentów, a u 16,5% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 43 dni (zakres od 1 dnia do 31,9 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 22 dni (zakres od 1 dnia do 17 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 0,9% pacjentów, a 0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5.

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) neutropenię zgłoszono u 42,2% pacjentów, a u 27,9% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres od 2 dni do 17,2 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,1% pacjentów.

### *Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory*

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449) zmniejszenie LVEF odnotowano u 57 pacjentów (3,9%), z których

10 przypadków (0,7%) było stopnia 1., 40 przypadków (2,8%) było stopnia 2., a 7 przypadków (0,5%) było stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 198/1321 (15%) w przypadku stopnia 2. i 12/1321 (0,9%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu® u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) zmniejszenie LVEF odnotowano u 11 pacjentów (1,8%), z których 1 przypadek (0,2%) był stopnia 1., 7 przypadków (1,1%) było stopnia 2., a 3 przypadki (0,5%) były stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 81/557 (14,5%) w przypadku stopnia 2. i 7/557 (1,3%) w przypadku stopnia 3.

#### *Reakcje związane z wlewem*

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 18 pacjentów (1,2%), wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Trzy zdarzenia (0,2%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziły do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia.

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu® 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 13 pacjentów (2,1%), wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Jedno zdarzenie (0,2%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia.

#### *Immunogenność*

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. We wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych u 2,1% (47/2213) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu®. Częstość występowania pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (2/2213). Nie stwierdzono związku między rozwojem przeciwciał a reakcjami typu alergicznego.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

### Osoby w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu® 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1449) 24,2% było w wieku 65 lat lub starszych, a 4,3% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (48,9%) w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat (42,3%), co prowadziło do częstszego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Spośród 619 pacjentów leczonych produktem Enhertu® 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów, 39,9% było w wieku 65 lat lub starszych, a 7,4% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowana u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych wynosiła 59,9%, a u młodszych pacjentów 62,4%. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (67,4%) w porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat (60,9%). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych częściej występowały ciężkie działania niepożądane (32,6%) oraz zdarzenia zakończone zgonem (6,5%) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 75 lat (20,6% i 2,3%). Dane są ograniczone w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

### Różnice etniczne

W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów z Azji otrzymujących produkt leczniczy Enhertu® w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca  $\geq 10\%$ ) występowała neutropenia (58,1% wobec 18,6%), niedokrwistość (51,1% wobec 32,4%), leukopenia (42,7% wobec 6,9%), małopłytkowość (40,5% wobec 15,4%) i limfopenia (17,6% wobec 7,3%) w porównaniu z pacjentami spoza Azji. U 4,3% pacjentów z Azji wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 1,6% pacjentów spoza Azji.

### **Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki trastuzumabu derukstekanu. W badaniach klinicznych nie badano pojedynczych dawek większych niż 8,0 mg/kg. W przypadku przedawkowania należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

### *Identyfikowalność*

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

### *Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc*

Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu® zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np.  $\geq 0,5$  mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu® należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w ChPL. W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np.  $\geq 1$  mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu® należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc. Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani.

### *Neutropenia*

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

### *Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory*

W trakcie stosowania terapii anti-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® oraz w regularnych odstępach



czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku spadku LVEF należy leczenie przerywać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu®. Produkt leczniczy Enhertu® należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF).

#### *Toksyczne działanie na zarodek i płód*

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

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

#### *Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

### *Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet i mężczyzn*

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu® ustalić status ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu®.

### *Ciąża*

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

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

### *Karmienie piersią*

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

### *Płodność*

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Wyniki badań toksyczności na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Enhertu® może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców. Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan lub jego metabolity znajdują



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

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

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

### **Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) [55]**

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan), zaktualizowane w 2022 roku.

Lek wydawany na receptę. Lek powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Lek podawany jest we wlewie dożylnym (kroplówce) przez co najmniej 90 minut raz na trzy tygodnie. Pacjenci tolerujący pierwszy 90-minutowy wlew dożylny mogą otrzymywać kolejne wlewy trwające 30 minut. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo jest skuteczne. Dawka zależy od masy ciała pacjenta i rodzaju leczonego nowotworu. Ponieważ wlew może powodować reakcje alergiczne, w trakcie i po jego zakończeniu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują takie objawy jak gorączka i dreszcze. Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę lub czasowo przerwać leczenie.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Enhertu® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to: nudności (mdłości), zmęczenie, wymioty, łysienie (utrata włosów), zaparcia, zmniejszenie łaknienia, niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), neutropenia (niska liczba neutrofilów, rodzaju krwinek białych zwalczających zakażenia), biegunka, ból mięśni i kości, podwyższony poziom niektórych enzymów wątrobowych (transaminaz), trombocytopenia (niska liczba płytek krwi, która może prowadzić do krwawień i siniaków) oraz leukopenia (niska liczba krwinek białych).

Najczęstsze poważne działania niepożądane to: neutropenia, niedokrwistość, nudności, zmęczenie, leukopenia, limfopenia, wymioty, trombocytopenia, hipokaliemia (niskie stężenie potasu we krwi, mogące powodować osłabienie, skurcze mięśni, mrowienie i zaburzenia rytmu serca), biegunka,

zapalenie płuc, neutropenia z gorączką, duszności (trudności z oddychaniem), zmniejszenie łaknienia, podwyższone stężenie niektórych enzymów wątrobowych, podwyższ one stężenie enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, duszności (trudności z oddychaniem), spadek masy ciała, obniżona frakcja wyrzutowa serca (wskaźnik skuteczności pompowania krwi przez serce) oraz śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia powodujące bliznowacenie tkanki płuc).

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Enhertu®, zależą od rodzaju leczonego nowotworu.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Enhertu® uznaje się za możliwe do kontrolowania i podobne do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innych leków zawierających trastuzumab, chociaż w przypadku leku Enhertu® ryzyko wystąpienia choroby płuc może być wyższe. Wspomniane działania niepożądane, w tym te dotyczące płuc, są w większości odwracalne i można je kontrolować przez zmianę dawki i ściśle monitorowanie pacjenta.

Lek Enhertu® uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Enhertu® przewyższają ryzyko, ale firma będzie musiała przedstawić dodatkowe dowody po dopuszczeniu leku do obrotu.

W związku z tym, że lek Enhertu® uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu, firma wprowadzająca lek Enhertu do obrotu dostarczy wyniki badania porównującego ten lek z leczeniem wybranym przez lekarza u pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem piersi lub rakiem piersi. Badanie to dostarczy informacji, czy pacjenci przyjmujący lek Enhertu® żyją dłużej i jak długi jest czas przeżycia pacjentów bez nasilenia się choroby. Firma przedstawi również wyniki badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Enhertu® u pacjentów z przerzutowym bądź nieoperacyjnym rakiem żołądka lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, który nasilił się po zastosowaniu schematu leczenia z trastuzumabem. W badaniu lek Enhertu® będzie porównywany z ramucyrumabem podawanym w skojarzeniu z paklitakselem.

Firma, która wprowadza lek Enhertu® do obrotu, udostępni materiały edukacyjne dla personelu medycznego informujące, że lek Enhertu® może powodować chorobę płuc i na jakie objawy należy zwracać uwagę. Ponadto, ze względu na potencjalne ryzyko pomylenia leku Enhertu® z innymi lekami zawierającymi trastuzumab, w tym z lekiem Kadcyła®, z uwagi na podobnie brzmiące nazwy ich substancji czynnych (trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzyna oraz trastuzumab), materiały edukacyjne będą zawierać informacje mające na celu ostrzeżenie personelu medycznego, aby nie stosowali tych leków zamiennie oraz informacje o sposobach unikania błędów w leczeniu.

Pacjenci, którym przepisano lek Enhertu®, otrzymają także kartę ostrzegawczą dla pacjenta zawierającą te informacje. W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Enhertu® w

Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków dane o stosowaniu leku Enhertu® są stale monitorowane.

Zgłaszane działania niepożądane leku Enhertu® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

### **Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) [56]**

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono pełny raport EPAR z grudnia 2022 roku, dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan), dotyczący oceny efektywności jego zastosowania wnioskowanym wskazaniu (tj. pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2).

W dokumencie omówiono bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu derukstekanu, głównie na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04 [1]-[14] a także przytoczono wyniki badań postmarketingowych.

Bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu na podstawie badań postmarketingowych łącznie od pierwszego dopuszczenia do obrotu trastuzumabu derukstekanu w USA w dniu 20 grudnia 2019 r. do 1 marca 2022 r. 480 209 fiolek leku rozprowadzono do szpitali/klinik na całym świecie (Austria, Brazylia, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Japonia, Norwegia, Polska, Portugalia, Portoryko, Słowenia, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania i USA). W okresie od 20 grudnia 2021 r. do 1 marca 2022 r. zgłoszono łącznie 840 nowych działań niepożądanych spełniających kryteria raportowania PBREER (ang. *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*); większość (n=670) tych zdarzeń nie była ciężka. Zgłoszone zdarzenia były zasadniczo zgodne z dotychczas ustalonym profilem bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów z zakresu bezpieczeństwa.

#### **Podsumowanie i wnioski dotyczące profilu bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu**

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły od 883 pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg w leczeniu raka piersi (pełna, ogólna populacja). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono również specyficznie w populacji pacjentów z rakiem piersi z głównego badania Destiny-Breast04 (371 pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab derukstekan). W ocenie uwzględniono pacjentów, stosujących trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia trastuzumabem derukstekanem w badaniu Destiny-Breast04 i pełnej populacji pacjentów z rakiem piersi wyniosła odpowiednio 8,21 miesiąca i 9,9 miesiąca. Łącznie 70% pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem z badania Destiny-Breast04, miało ekspozycję na

lek przez ponad 6 miesięcy, a 43% było narażonych przez ponad 12 miesięcy, co jest dopuszczalne i uznawane za narażenie istotne do celów oceny bezpieczeństwa. Prawie u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE) w badaniu Destiny-Breast04, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza były nudności (76% w porównaniu z 30,2%), zmęczenie (53,6% w porównaniu z 48,3%), wymioty (40,4% w porównaniu z 13,4%), niedokrwistość (38,5% w porównaniu z 27,3%) i neutropenia (34% w porównaniu z 52,3%). Częstość występowania łysienia była zbliżona w obu ramionach leczenia (39,6% vs 33,1%). Toksyczność trastuzumabu derukstekanu na przewód pokarmowy występowała częściej w przypadku większości działań/zdarzeń niepożądanych, takich jak zaparcia (34% vs 22,1%), zmniejszenie apetytu (31,8% vs 19,2%) i biegunka (27% vs 22,1%) w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza. Małopłytkowość i krwawienie z nosa zgłaszano ze znacznie większą częstością w przypadku trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią (odpowiednio 25,6% w porównaniu z 9,3% i 10,5% w porównaniu z 1,2%). Częstości te są zgodne z częstościami zgłaszanymi w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi i ChPL.

**Do działań niepożądanych związanych z leczeniem** w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza zaliczały się także nudności (73% w porównaniu z 23,8%), zmęczenie (47,7% w porównaniu z 42,4%), wymioty (34% w porównaniu z 9,9%), niedokrwistość (33,2% w porównaniu z 22,7%) i neutropenia (33,2% w porównaniu z 51,2%) występujące z prawie taką samą częstością występowania jak tego typu zdarzenia niepożądane. Toksyczność żołądkowo-jelitowa była znacznie częściej obserwowana w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią, a oprócz wymiotów, działania niepożądane w postaci zmniejszonego apetytu (28,6% w porównaniu z 16,3%), zaparcia (21,3% w porównaniu z 12,8%) i zmniejszenia masy ciała (12,4% w porównaniu z 4,7%) występowały klinicznie istotnie częściej.

**Śródmiąższową chorobę płuc (ILD)** obserwowano bardzo często w przypadku grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza (12,1% w porównaniu z 0,6%), a to wysokie ryzyko ILD/zapalenia płuc w przypadku ocenianego leku jest ważną informacją dla lekarza przepisującego lek i należy je wziąć pod uwagę, jeśli u pacjentów występowały wcześniej kliniczne problemy z płucami. Należy zauważyć, że pacjenci z (niezakaźną) ILD/zapaleniem płuc wymagającym stosowania steroidów w wywiadzie, aktualnie chorujący na ILD/zapalenie płuc lub z podejrzeniem ILD/zapalenia płuc, których nie można wykluczyć na podstawie badań obrazowych podczas badań przesiewowych, zostali wykluczeni z głównego badania Destiny-Breast04, co zostało odpowiednio odzwierciedlone w punkcie 5.1 ChPL.

**Do zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  nasilenia** w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z chemioterapią wybrana przez lekarza zaliczały się: neutropenia (14% i 41,3%), niedokrwistość (10,2% i 5,2%) oraz zmęczenie (8,6% vs 4,7%). W związku z tym w przypadku stosowania chemioterapii obserwowano częściej neutropenię wysokiego stopnia nasilenia, podczas gdy niedokrwistość występowała częściej w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia związanych z leczeniem (działań niepożądanych) była w dużej mierze zgodna z tą wartością. W ciągu 14 dni nie zaobserwowano żadnych poważnych krwawień w przypadku trombocytopenii jakiegokolwiek stopnia u pacjentów z leczonych trastuzumabem derukstekanem w badaniu Destiny-Breast04 i w pełnej populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg.

**Do działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu należą ILD/zapalenie płuc i dysfunkcja lewej komory serca**, które stanowią ważne zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem trastuzumabem derukstekanem. ILD, zgodnie z oczekiwaniami, była powszechnie obserwowana zarówno w badaniu głównym Destiny-Breast04 (12,4%), jak i w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi (13,3%), a zdarzenia te najczęściej były stopnia 2. Nasilenia (6,7% w badaniu Destiny-Breast04 w porównaniu z 7,6% w populacji ogólnej). Większość tych zdarzeń uznano za związane z leczeniem (12,1% w porównaniu z 12,7%) i często prowadziły do przerwania leczenia (8,4% w porównaniu z 8,8%). Około połowa (55,6%) pacjentów wyzdrowiała/ustąpiły u nich epizody ILD, natomiast 22,2% pacjentów nie wyzdrowiało/nie ustąpiły u nich objawy. W badaniu Destiny-Breast04 2 pacjentów (4,4%) zmarło z powodu ILD. Nie jest to całkowicie zgodne z danymi dotyczącymi ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi, gdzie zgony z powodu ILD związanej z leczeniem były jeszcze częstsze (7,1%), co prawdopodobnie w wyższym stopniu odpowiada rzeczywistej częstości występowania tego zdarzenia. Niższa częstość występowania ILD o wysokim stopniu nasilenia w porównaniu z wcześniejszymi badaniami jest prawdopodobnie związana ze zwiększoną świadomością i środkami minimalizującymi ryzyko. Ryzyko występowania ILD pozostaje jednak ważną kwestią bezpieczeństwa, a występowanie przypadków śmiertelnych związanych z leczeniem podkreśla znaczenie ciągłego monitorowania pod kątem występowania tego typu zdarzenia.

**Dysfunkcję lewej komory serca**, obserwowano jako zmniejszenie LVEF o 2. stopniu nasilenia u 13,5% i 16,1% lub zmniejszenie LVEF stopnia 3. (0,4% i 0,2%), a częstość występowania była podobna odpowiednio w ramieniu leczonym trastuzumabem derukstekanem i w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi. W ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi u 14,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie bezwzględnej wartości LVEF o 10–19%, a tylko u jednego pacjenta wzrost wartości bezwzględnej LVEF wynosił  $\geq 20\%$ . Należy zauważyć, że w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg większość przypadków przerwania leczenia z powodu dysfunkcji lewej komory serca (LV) pochodziła z badania Destiny-Breast04 (3 z 4). Ponadto

zmniejszenie LVEF stopnia 3. w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg było spowodowane głównie przez pacjentów z badania Destiny-Breast04 (5 z 7). U 12 z 17 pacjentów, u których w badaniu Destiny-Breast04 wystąpiła dysfunkcja LV w ramieniu stosującym wnioskowaną interwencję, występowała współistniejąca lub leżąca u podstaw choroba sercowo-naczyniowa i (lub) inna choroba związana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wszystkich 17 pacjentów było wcześniej narażonych na co najmniej jeden potencjalnie kardiotoksyczny preparat, a 13 z 17 pacjentów (76%) otrzymywało wcześniej linie leczenia antracyklinami. Dwa zdarzenia miały 3. stopień nasilenia i nie zgłoszono żadnych zdarzeń o stopniu nasilenia 4. lub 5. Jeśli chodzi o wcześniejsze leczenie antracyklinami, w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg, 20 z 34 pacjentów (59%), u których wystąpiła dysfunkcja LV, było wcześniej leczonych antracyklinami. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może odgrywać rolę w rozwoju zdarzeń związanych z dysfunkcją LV, chociaż związek przyczynowy jest prawdopodobnie wieloczynnikowy, w tym choroby współistniejące, wcześniejsze i jednoczesne leczenie oraz leczenie trastuzumabem derukstekanem. Zmniejszenie LVEF jest już ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas stosowania wnioskowanej interwencji.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane** zaobserwowano u 25,1% pacjentów w populacji ogólnej pacjentów z rakiem piersi, co jest podobne do częstości występowania obserwowanej w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem (27,8%) i chemioterapią wybrana przez lekarza (25%). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi populacji ogólnej pacjentów z rakiem piersi i pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem byłaILD, występująca u odpowiednio u 4,19% w porównaniu z 4,3% pacjentów oraz zapalenie płuc (po 1,9% w obu ramionach). Schemat był inny w przypadku grupy leczonej chemioterapią, gdzie najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi było przedawkowanie (2,9%), neutropenia z gorączką i neutropenia (po 2,3%), co jest zgodne ze znanymi toksycznościami chemioterapii jednolekowej.

W populacji ogólnej pacjentów z rakiem piersi 31,7% pacjentów **zmarło**, najczęściej z powodu progresji choroby (24,6%), a rzadko z powodu zdarzenia niepożądanego (2,3%) lub innych/nieznanych przyczyn (1,5%/3,4%). W grupie otrzymującej trastuzumab derukstekan w badaniu Destiny-Breast04 39,9% pacjentów zmarło, u 32,9% wystąpiła progresja choroby, a u 2,7% wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dla porównania, w ramieniu stosującym chemioterapię zmarło więcej pacjentów, w tym 45,9% z powodu progresji choroby a żaden pacjent nie zmarł z powodu zdarzenia niepożądanego. Działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym zgłoszono u 3,8% pacjentów w ramieniu leczonym trastuzumabem derukstekanem i u 2,9% pacjentów w ramieniu leczonym chemioterapią. Badacz uznał, że wśród tych pacjentów następujące zdarzenia niepożądane w grupie leczonej wnioskowaną interwencją były związane z leczeniem: zapalenie płuc u 2 pacjentów i niedokrwienne zapalenie jelita grubego, rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, duszność, neutropenia z gorączką i posocznica u



1 pacjenta. Żadnego ze zgonów w grupie leczonej chemioterapią nie uznano za związane z leczeniem. Należy zauważyć, że 7 z 11 działań niepożądanych związanych z leczeniem, związanych ze śmiercią w populacji ogólnej pacjentów z rakiem piersi, wystąpiło w badaniu Destiny-Breast04. Ponadto w badaniu tym zgłoszono nowe związane z leczeniem zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, takie jak niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, duszność/zapalenie płuc, neutropenia z gorączką i posocznicę, w związku z czym zostały zaktualizowane odpowiednie sekcje ChPL, w odniesieniu do śmiertelnych przypadków neutropenii z gorączką. Leczenie trastuzumabem derukstekanem niesie ze sobą poważniejszą toksyczność. Ogólną częstość zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi można uznać za akceptowalną w przypadku tego sposobu leczenia paliatywnego i biorąc pod uwagę przyczynę raka piersi z przerzutami.

**Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** w pełnej populacji pacjentów z rakiem piersi wyniósł 16,2%, czyli dwukrotnie więcej w porównaniu z grupa leczona chemioterapią wybrana przez lekarza (8,2%), ale był zgodny ze wskaźnikiem dla grupy leczonej trastuzumabem derukstekanem (16,2%). Najczęściej pacjenci przerywali leczenie z powoduILD/zapalenia płuc zarówno w pełnej populacji (8,8%), jak i w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem (8,4%), co jest zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu i częstością występowania ILD w innych badaniach z zastosowaniem dawki 5,4 mg/kg co 3 tygodnie. Innymi przyczynami przerwania leczenia były: dysfunkcja lewej komory, zwiększenie stężenia bilirubiny, duszność i wysięk w jamie opłucnej. W grupie leczonej chemioterapią najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia była neuropatia obwodowa (2,3%). Ogólnie rzecz biorąc, odsetek przypadków przerwania leczenia uznano za akceptowalny w kontekście proponowanego rozszerzenia wskazania i docelowej populacji pacjentów.

**Wyniki badań laboratoryjnych** były zgodne ze zgłoszonymi zdarzeniami niepożądanymi i mogą również odzwierciedlać fakt, że przerzuty do wątroby są bardzo częste w docelowej populacji pacjentów. Zaobserwowano zwiększoną toksyczność trastuzumabu derukstekanu wraz z wiekiem, w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych, zarówno w badaniu głównym, jak i pełnej populacji pacjentów z rakiem piersi. Jednakże zwiększoną toksyczność wraz z wiekiem uważa się za akceptowalną. Większa częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 obserwowana u pacjentów w wieku 65 lat i starszych została omówiona w ChPL. Należy zauważyć, że w populacji azjatyckiej znacznie więcej pacjentów miało działania niepożądane  $\geq$  stopnia 3 nasilenia, zarówno w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem jak i chemioterapią wybrana przez lekarza (51,7% w porównaniu z 34,9%). Można to wyjaśnić znanymi różnicami etnicznymi w toksyczności leku, co udokumentowano w literaturze naukowej, gdzie opisano wyższą toksyczność hematologiczną u pacjentów chorych na nowotwory pochodzących z Azji i spoza Azji. W związku z tym ogólną toksyczność obserwowaną dla trastuzumabu derukstekanu w dawce 5,4 mg/kg uważa się na

ogół za możliwą do opanowania i zgodną z tym, co zaobserwowano wcześniej w innych badaniach klinicznych. W badaniu głównym nie zaobserwowano żadnych nowych działań toksycznych. Występowanie śmiertelnejILD/zapalenia płuc pozostaje głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa, co znajduje odzwierciedlenie w ChPL i RMP. Wdrożono dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w celu zarządzania tym ryzykiem.

**Podsumowując**, na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych od ~880 pacjentów z rakiem piersi, którzy mieli odpowiednio długą ekspozycję na zarejestrowaną dawkę trastuzumabu derukstekanu (5,4 mg/kg co 3 tygodnie), nie wykryto żadnych klinicznie istotnych zmian w znanym profilu bezpieczeństwa leku ani żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu porównano bezpośrednio z jednolekową chemioterapią wybrana przez lekarza u pacjentów z przerzutami, a toksyczność obserwowaną w przypadku stosowania chemioterapii uznano za istotnie klinicznie różniącą się od obserwowanej w przypadku terapii trastuzumabem derukstekaniem. Chociaż tolerancja wnioskowanej interwencji wydaje się niższa w porównaniu z chemioterapią jednoskładnikową, pozostaje w większości możliwa do opanowania. ILD/zapalenie płuc nadal stanowi największe ryzyko w leczeniu trastuzumabem derukstekaniem, a występowanie przypadków śmiertelnych związanych z lekiem podkreśla znaczenie ciągłego monitorowania tego działania, co znajduje odzwierciedlenie w ChPL i Planie Zarządzania Ryzykiem.

### **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) [57]**

Zgodnie z zatwierdzonym RMP:

- istotne [ważne] ryzyko związane z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu to ryzyko wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, aby można było bezpiecznie podawać produkt leczniczy;
- istotne [ważne] ryzyka można podzielić na zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyko to problemy, dla których istnieje wystarczający dowód na związek ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Potencjalne ryzyko to obawy, w przypadku których na podstawie dostępnych danych możliwe jest powiązanie ze stosowaniem tego leku, ale powiązanie to nie zostało jeszcze ustalone i wymaga dalszej oceny;
- brakujące informacje dotyczą do informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których aktualnie brakuje i które należy zebrać (np. na temat długotrwałego stosowania leku).

Zestawienie poszczególnych kategorii ryzyka dla trastuzumabu derukstekanu przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 50. Poszczególne kategorie ryzyka dla trastuzumabu derukstekanu, przedstawione w Planie Zarządzania Ryzykiem [57].**

Lista istotnych [ważnych] ryzyk i brakujących informacji dla trastuzumabu derukstekanu	
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>	- śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc; - dysfunkcja lewej komory serca
<b>Istotne potencjalne ryzyko</b>	-toksyczność dla zarodka i płodu; - błędy związane z pomieszaniem produktów w lekach
<b>Brakujące informacje</b>	- stosowanie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; - bezpieczeństwo długoterminowe

**Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) agencji Food and Drug Administration (FDA) [58]**

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w listopadzie 2022 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA, w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na anti-HER2:
  - w stadium przerzutowym lub
  - w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym i u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia;
- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), określoną za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu choroby przerzutowej lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej;
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC), u których z mutacjami aktywującymi HER2 (ERBB2), wykrytymi za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA i którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe (wskazanie to zostało zatwierdzone w ramach przyspieszonej procedury);
- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z HER2+, którzy otrzymali wcześniej schemat oparty na trastuzumabie.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności:**

- neutropenia: należy monitorować pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu Enhertu® i przed każdą dawką oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie polega na przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki;
- dysfunkcja lewej komory: przed rozpoczęciem leczenia produktem Enhertu® i w regularnych odstępach czasu podczas leczenia należy ocenić LVEF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia zaburzeń LVEF, należy postępować poprzez przerwanie lub zaprzestanie

leczenia. Należy trwale przerwać stosowanie leku Enhertu® u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 20\%$  chorych) w badaniach klinicznych w wyniku stosowania trastuzumabu derukstekanu należały:

- u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją HER2 [dawkowanie w tych populacjach to 5,4 mg/kg co 3 tygodnie]: nudności, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, łysienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zaparcia, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, biegunka i infekcje dróg oddechowych;
- u pacjentów z rakiem żołądka [dawkowanie w tej populacji to 6,4 mg/kg co 3 tygodnie]: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, nudności, zmniejszenie apetytu, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmęczenie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, biegunka, hipokaliemia, wymioty, zaparcia, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, gorączka i łysienie.

U pacjentów można zastosować wstępne przeleczenie, w celu opanowania/przeciwdziałania nudnościom i wymiotom, indukowanych trastuzumabem derukstekanem.

### **Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [59]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do 17 października 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 1 raport o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, dotyczący kobiety w wieku 61-70 lat, u której odnotowano złe samopoczucie, zmęczenie i infekcję wirusem opryszczki. Działania te nie zostały określone jako ciężkie i zostały zgłoszone przez „innego pracownika służby zdrowia”.

Z kolei do bazy *VigiBase*, globalnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation, WHO*) zgłoszono łącznie 5 601 raportów, z czego 4 032 raporty (72%) dotyczyły kobiet, 311 raportów (6%) mężczyzn, a w przypadku 1 258 (22%) nie określono płci. Raporty były najczęściej zgłaszane w nieznanej grupie wiekowej (51,8%). Największa liczba raportów pochodziła z Europy (3 244 raporty, 58%) i Ameryki (2 207 raportów, 39%).

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *VigiBase* do 17 października 2023 roku [59].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	576
Zaburzenia serca	68
Wady wrodzone i genetyczne	6
Zaburzenia ucha i błędnika	32
Zaburzenia układu hormonalnego	4
Zaburzenia oka	100
Zaburzenia układu pokarmowego	1495
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2260
Zaburzenia układu wątrobowo-żółciowego	111
Zaburzenia układu odpornościowego	13
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	324
Urazy i zatrucia	894
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	556
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	317
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	143
Nowotwory	144
Zaburzenia układu nerwowego	294
Problemy z produktem	16
Zaburzenia psychiatryczne	71
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	47
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	1169
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	387
Warunki społeczne	25
Procedury chirurgiczne i medyczne	97
Zaburzenia układu naczyniowego	62

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2260), zaburzenia układu pokarmowego (1495), zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej (1169).

#### **15.7.2. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU DERUKSTEKANU – DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO ZASADNICZEJ CZĘŚCI ANALIZY**

Poniższe badania nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy (brak wyodrębnienia danych w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2), niemniej jednak z uwagi na fakt, że zawierały ważne, najnowsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu

w rzeczywistej praktyce klinicznej, ich metody przeprowadzenia i kluczowe wnioski omówiono w poniższym rozdziale.

### **Badanie Waliany i wsp. 2023 [60]**

Korzystając z danych pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Światowej Organizacji Zdrowia, Waliany i wsp. 2023 [60] porównywali ryzyko wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania różnych terapii anti-HER2, w tym trastuzumabu derukstekanu.

**Wyniki:** W bazie VigiBase u 41 976 pacjentów odnotowano wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anti-HER2 (trastuzumabu, n = 16 900; pertuzumabu, n = 1856), koniugatów przeciwciało-lek (trastuzumabu emtanzyny, n = 3983; trastuzumabu derukstekanu, n = 947) i inhibitorów kinazy tyrozynowej (afatynibu, n = 10 424; lapatynibu, n = 5704; neratynibu, n = 1507; tukatynibu, n = 655); dodatkowo u 36 052 pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowaniem schematów skojarzonych terapii anti-HER2. Większość chorych uwzględnionych w analizie stanowili pacjenci z rakiem piersi (stosujący monoterapię, n = 17 281; stosujący terapię skojarzoną, n = 24 095). Porównano szansę (ryzyko) wystąpienia niewydolności serca dla każdej monoterapii w porównaniu z trastuzumabem, w obrębie każdej klasy terapeutycznej oraz wśród schematów skojarzonych.

Spośród 16 900 pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem trastuzumabu, u 2034 (12,04%) zgłaszano niewydolność serca (mediana czasu do wystąpienia 5,67 miesiąca; IQR: 2,85-9,32 miesiąca) w porównaniu z 1% do 2% w przypadku koniugatów przeciwciało-lek. W całej kohorcie (raportowany OR [ROR]: 17,37; 99% CI: 14,30; 21,10) i subpopulacji z rakiem piersi (ROR: 17,10; 99% CI: 13,12; 22,27) ryzyko wystąpienia niewydolności serca było wyższe w porównaniu z innymi terapiami anti-HER2 łącznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności serca w przypadku pertuzumabu/trastuzumabu emtanzyny było 3,4 razy większe niż w przypadku monoterapii trastuzumabem emtanzyną; ryzyko stosowania tukatynibu/trastuzumabu/kapecytabiny było podobne jak tukatynibu. Wśród schematów leczenia przerzutowego raka piersi z przerzutami ryzyko wystąpienia niewydolności serca było najwyższe w przypadku trastuzumabu/pertuzumabu/docetakselu (ROR: 1,42; 99% CI: 1,17; 1,72), a najniższe w przypadku lapatynibu/kapecytabiny (ROR: 0,09; 99% CI: 0,04; 0,23).

**Tabela 52. Pacjenci zgłaszający wystąpienia działań niepożądanych (dowolnych) oraz niewydolności serca podczas monoterapii różnymi lekami anti-HER2 [60].**

Terapia anti-HER2	Wszystkie działania niepożądane, n	Niewydolność serca, n (%)
<b>Pacjenci z dowolnym nowotworem</b>		
<b>Trastuzumab derukstekan</b>	3 983	66 (1,7%)
<b>Trastuzumab</b>	16 900	2 034 (12%)
<b>Trastuzumab emtanzyna</b>	947	11 (1,2%)

**Tabela 53. Pacjenci z rakiem piersi zgłaszający wystąpienie niewydolności serca podczas monoterapii trastuzumabem derukstekanem [60].**

Terapia anti-HER2	Raportowany OR [95% CI]
<b>Trastuzumab derukstekan vs trastuzumab</b>	0,06 [0,03; 0,15]
<b>Trastuzumab derukstekan inne terapie anti-HER2</b>	0,13 [0,05; 0,31]

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z rakiem piersi było niższe od ryzyka zaobserwowanego podczas stosowania trastuzumabu czy innych terapii anti-HER2.

Ogółem spośród wszystkich klas leków anti-HER2, największe ryzyko odnotowano podczas stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-HER2 (trastuzumabu, pertuzumabu; raportowany OR: 17,88 [14,55; 22,1]; w przypadku koniugatów leków z przeciwciałami (trastuzumabu derukstekanu, trastuzumabu emtanzyny) ryzyko wystąpienia niewydolności serca było niskie (raportowany OR=0,26 [0,19; 0,35]).

### **Ma i wsp. 2023 [61]**

Celem Ma i wsp. 2023 [61] była ocena i porównania bezpieczeństwa stosowania dwóch koniugatów lek-przeciwciała: trastuzumabu derukstekanu i trastuzumabu emtanzyny, stosowanych w leczeniu nowotworów z ekspresją HER2.

Przenalizowano wszystkie dane uzyskane z bazy danych FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) od pierwszego kwartału 2004 r. do trzeciego kwartału 2022 r.; dane te zostały poddane analizie nieproporcjonalności i analizie Bayesa w celu wykrycia i oceny sygnałów dotyczących zdarzeń/działań niepożądanych dla trastuzumabu derukstekanu i trastuzumabu emtanzyny.

Wyniki: Z bazy danych FAERS, w której respondentami były głównie starsze kobiety, pobrano ogółem 2113 i 1269 raportów dotyczących działań niepożądanych związanych odpowiednio z zastosowaniem

trastuzumabu emtanzyny i trastuzumabu derukstekanu. Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami:

- w zakresie zwiększonej częstości występowania trombocytopenii ( $p < 0,001$ ), w tym kardiotoxyczności ( $p < 0,05$ ) dla trastuzumabu emtanzyny;
- w zakresie zwiększonej częstości występowania mielosupresji, śródmiąższowej choroby płuc (ILD) i zapalenia płuc dla trastuzumabu derukstekanu.

Powiększenie śledziony, guzkowy rozrost regeneracyjny, marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, neuropatia obwodowa i znamię pająka są notowane w szczególności podczas stosowania trastuzumabu emtanzyny, natomiast gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zmniejszenie liczby neutrofilów i zwiększenie poziomu KL-6 podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa różni się pomiędzy koniugatami-lek przeciwciała. Trastuzumab derukstekan z większym prawdopodobieństwem indukuje ILD/zapalenie płuc i mielosupresję niż trastuzumab emtanzyna, podczas gdy stosowanie trastuzumabu emtanzyny wiąże się z większym ryzykiem hepatotoksyczności, kardiotoxyczności i trombocytopenii niż trastuzumabu derukstekanu. Być może klinicyści będą musieli zrównoważyć korzyści i ryzyko leczenia koniugatami przeciwciała-lek u niektórych pacjentów.

## 15.8. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających badania dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

**Tabela 54. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, [REDACTED]**

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski												
<b>Przeگłady systematyczne z meta-analizą</b>															
<p><b>Schettini i wsp. 2022 [34]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeگład opcji terapeutycznych w potrójnie receptorowo ujemnym raku piersi i określenie optymalnej sekwencji stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed, Cochrane central oraz strony konferencji naukowych pod auspicjami <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>, <i>ESMO Breast Breast Congres</i>, <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, do stycznia 2000 roku do czerwca 2020, oraz do lipca 2020 roku do czerwca 2022 roku; roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz ocenianych opcji terapeutycznych;</li> <li>- przeanalizowano referencja kluczowych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi;</li> <li>- nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane, opisane w postaci publikacji pełnotekstowych lub abstraktów</li> </ul>	<p>Ostatecznie do przeglądu systematycznego i meta-analizy włączono 139 badań, w tym 118 z interwencjami stosowanymi w pierwszej linii leczenia raka piersi i 33 uwzględniające opcje leczenia stosowane w dalszych liniach (17 opcji terapeutycznych). Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej omówiono jedynie wyniki odnoszące się do 2 lub dalszej linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi.</p> <p>Jako wspólny komparator, względem którego porównywano wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w drugiej lub dalszych liniach leczenia wybrano kapecytabinę.</p> <p><u>Przeгycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS), przeгycie całkowite (OS) i odpowiedź na leczenie</u></p>												
			<p><b>Tabela 55. PFS, OS i obiektywna odpowiedź na leczenie, w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu oraz komparatorów w porównaniu do kapecytabiny, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi – wyniki meta-analizy sieciowej [model efektów losowych] [34].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>HR/OR [95% CrI]</th> <th>Wartość SUCRA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>PFS</b></td> </tr> <tr> <td><b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b></td> <td><b>HR=0,51 [0,36; 0,72]</b></td> <td>0,965</td> </tr> <tr> <td><b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b></td> <td>HR=0,57 [0,28; 1,15]</td> <td>0,8581</td> </tr> </tbody> </table>				Porównanie	HR/OR [95% CrI]	Wartość SUCRA	<b>PFS</b>			<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	<b>HR=0,51 [0,36; 0,72]</b>	0,965
Porównanie	HR/OR [95% CrI]	Wartość SUCRA													
<b>PFS</b>															
<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	<b>HR=0,51 [0,36; 0,72]</b>	0,965													
<b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b>	HR=0,57 [0,28; 1,15]	0,8581													

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski					
		<p>(o ile abstrakty zawierały kluczowe, wymagane dane);                      - badania uwzględniające zastosowania różnych opcji terapeutycznych (chemioterapii, terapii celowanej) w leczeniu pierwszej linii lub drugiej i dalszych linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi;                      - badania uwzględniające wyniki dla następujących punktów końcowych: PFS, OS i/lub dotyczące odpowiedzi na leczenie (całkowitej i/lub częściowej).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u>                      - nie podano.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u>                      Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> (PRISMA).                      Meta-analizę sieciową przeprowadzono z uwzględnieniem podejścia bayesowskiego, metodą Monte Carlo przy użyciu łańcuchów Markowa, z zastosowaniem modelu efektów losowych (w większości przypadków).                      Obliczono ponadto wartość SUCRA dla każdej z linii leczenia.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono następujące badania dla subpopulacji z niską ekspresją HER2: DESTINY-Breast04 które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<table border="1"> <tr> <td><b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b></td> <td>HR=1,24 [0,97; 1,59]</td> <td>-</td> </tr> </table>	<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	HR=1,24 [0,97; 1,59]	-		
<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	HR=1,24 [0,97; 1,59]	-						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Winorelbina vs kapecytabina</b></td> <td>HR=1,46 [0,80; 2,62]</td> <td>0,1346</td> </tr> </table>	<b>Winorelbina vs kapecytabina</b>	HR=1,46 [0,80; 2,62]	0,1346		
<b>Winorelbina vs kapecytabina</b>	HR=1,46 [0,80; 2,62]	0,1346						
			<b>OS</b>					
			<table border="1"> <tr> <td><b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b></td> <td>HR=0,52 [0,25; 1,08]</td> <td>0,9595</td> </tr> </table>	<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	HR=0,52 [0,25; 1,08]	0,9595		
<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	HR=0,52 [0,25; 1,08]	0,9595						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b></td> <td><b>HR=0,52 [0,38; 0,72]</b></td> <td>0,9110</td> </tr> </table>	<b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b>	<b>HR=0,52 [0,38; 0,72]</b>	0,9110		
<b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b>	<b>HR=0,52 [0,38; 0,72]</b>	0,9110						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b></td> <td>HR=1,09 [0,86; 1,38]</td> <td>-</td> </tr> </table>	<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	HR=1,09 [0,86; 1,38]	-		
<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	HR=1,09 [0,86; 1,38]	-						
			<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>					
			<table border="1"> <tr> <td><b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b></td> <td><b>OR=3,34 [1,16; 9,45]</b></td> <td>0,7504</td> </tr> </table>	<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	<b>OR=3,34 [1,16; 9,45]</b>	0,7504		
<b>Sacytuzumab gowitekan vs kapecytabina</b>	<b>OR=3,34 [1,16; 9,45]</b>	0,7504						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b></td> <td>OR=1,66 [0,35; 10,05]</td> <td>0,5516</td> </tr> </table>	<b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b>	OR=1,66 [0,35; 10,05]	0,5516		
<b>Trastuzumab derukstekan vs kapecytabina</b>	OR=1,66 [0,35; 10,05]	0,5516						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b></td> <td><b>OR=0,30 [0,13; 0,64]</b></td> <td>-</td> </tr> </table>	<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	<b>OR=0,30 [0,13; 0,64]</b>	-		
<b>Chemioterapia z wyboru lekarza vs kapecytabina</b>	<b>OR=0,30 [0,13; 0,64]</b>	-						
			<table border="1"> <tr> <td><b>Winorelbina vs kapecytabina</b></td> <td>OR=0,88 [0,39; 2,02]</td> <td>0,3251</td> </tr> </table>	<b>Winorelbina vs kapecytabina</b>	OR=0,88 [0,39; 2,02]	0,3251		
<b>Winorelbina vs kapecytabina</b>	OR=0,88 [0,39; 2,02]	0,3251						

Zarówno w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu] jak, przeżycia całkowitego jak i szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowania sacytuzumabu gowitekanu jest istotnie statystycznie lepsze od stosowania kapecytabiny, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem trastuzumabu derukstekanu a kapecytabiny, jednakże wartość HR/PR wskazuje na liczbową przewagę trastuzumabu derukstekanu. W analizie SUCRA, spośród wszystkich kilkunastu opcji terapeutycznych ocenianych w meta-analizie sieciowej, trastuzumab derukstekan uplasował się na 2 miejscu po sacytuzumabie gowitekaniu w prawdopodobieństwie bycia najlepszą opcją terapeutyczną w drugiej lub dalszych liniach leczenia w zakresie PFS i OS, natomiast w przypadku ORR trastuzumab derukstekan uplasował się ponownie za sacytuzumabem gowitekaniem.

**Tabela 56. PFS, OS i obiektywna odpowiedź na leczenie – porównanie sacytuzumabu gowitekanu względem trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem**



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
			<p><b>piersi, z niską ekspresją HER2 – wyniki meta-analizy sieciowej w drugiej lub dalszej linii leczenia [model efektów losowych] [34].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>HR/OR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PFS</b></td> <td>HR=0,89 [0,44; 1,79]</td> </tr> <tr> <td><b>OS</b></td> <td>HR=1,00 [0,49; 2,06]</td> </tr> <tr> <td><b>ORR</b></td> <td>OR=2,02 [0,35; 9,10]</td> </tr> </tbody> </table> <p>CrI – przedział wiarygodności.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że w populacji pacjentów potrójnie ujemnym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2, zastosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z sacytuzumabem gowitekanem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu];             <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia całkowitego;</li> </ul> </li> <li>• szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul>	Punkt końcowy	HR/OR [95% CrI]	<b>PFS</b>	HR=0,89 [0,44; 1,79]	<b>OS</b>	HR=1,00 [0,49; 2,06]	<b>ORR</b>	OR=2,02 [0,35; 9,10]								
Punkt końcowy	HR/OR [95% CrI]																		
<b>PFS</b>	HR=0,89 [0,44; 1,79]																		
<b>OS</b>	HR=1,00 [0,49; 2,06]																		
<b>ORR</b>	OR=2,02 [0,35; 9,10]																		
<p><b>Soares i wsp. 2023 [35]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: wysoka)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena częstości występowania i nasilenia śródmiąższowej choroby płuc i kardiotoxyczności podczas stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane central, Scopus oraz strony konferencji naukowych pod auspicjami <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>, <i>ESMO Breast</i>, <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, oraz <i>San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)</i> do maja 2023 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz trastuzumabu derukstekanu; - strony rejestrów badań klinicznych, analiza opublikowanych przeglądów i meta-analiz.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - manuskrypty oraz badania nieopublikowane, uwzględniające dane z zakresu</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu systematycznego i meta-analizy włączono 15 badań, uwzględniających 1970 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi; spośród których 27,8% stanowiły osoby z niską ekspresją HER2.</p> <p><u>Śródmiąższowa choroba płuc</u></p> <p><b>Tabela 57. Częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [model efektów losowych] [35].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja/subpopulacja</th> <th>Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Tylko badania III fazy</b></td> <td>12,37 [9,99; 15,23]</td> </tr> <tr> <td><b>Tylko badania II fazy</b></td> <td>6,91 [2,43; 18,13]</td> </tr> <tr> <td><b>Tylko badania I fazy</b></td> <td>14,86 [8,60; 24,46]</td> </tr> <tr> <td><b>Badania kohortowe</b></td> <td>10,21 [3,94; 14,96]</td> </tr> <tr> <td><b>Wszystkie badania</b></td> <td>11,69 [9,06; 14,96]</td> </tr> <tr> <td><b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 5,4 mg/kg</b></td> <td>10,21 [7,69; 13,43]</td> </tr> <tr> <td><b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 6,4 mg/kg</b></td> <td>22,73 [9,26; 15,59]</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja/subpopulacja	Częstość występowania [95% CI]	<b>Tylko badania III fazy</b>	12,37 [9,99; 15,23]	<b>Tylko badania II fazy</b>	6,91 [2,43; 18,13]	<b>Tylko badania I fazy</b>	14,86 [8,60; 24,46]	<b>Badania kohortowe</b>	10,21 [3,94; 14,96]	<b>Wszystkie badania</b>	11,69 [9,06; 14,96]	<b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 5,4 mg/kg</b>	10,21 [7,69; 13,43]	<b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 6,4 mg/kg</b>	22,73 [9,26; 15,59]
Populacja/subpopulacja	Częstość występowania [95% CI]																		
<b>Tylko badania III fazy</b>	12,37 [9,99; 15,23]																		
<b>Tylko badania II fazy</b>	6,91 [2,43; 18,13]																		
<b>Tylko badania I fazy</b>	14,86 [8,60; 24,46]																		
<b>Badania kohortowe</b>	10,21 [3,94; 14,96]																		
<b>Wszystkie badania</b>	11,69 [9,06; 14,96]																		
<b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 5,4 mg/kg</b>	10,21 [7,69; 13,43]																		
<b>Trastuzumab derukstekan tylko w dawce 6,4 mg/kg</b>	22,73 [9,26; 15,59]																		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																						
		<p>bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu: badania randomizowane, nierandomizowane badania kliniczne (dowolnych faz) oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej;</p> <p>- populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę trastuzumabu derukstekanu, bez ograniczeń co do wieku, typu histologicznego czy lokalizacji przerzutów; Uwzględniano pacjentów z rakiem HER2+ (tzn. IHC3+ lub IHC2+/ISH+) jak również z niską ekspresją HER2 (IHC1+ lub IHC2+/ISH-).</p> <p>- interwencja: trastuzumab derukstekan;</p> <p>- oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 podczas leczenia podtrzymującego;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <p>- przeglądy, opisy przypadków, badania kliniczno-kontrolne, badania nieprzeprowadzone na ludziach;</p> <p>- badania przeprowadzone w populacji pacjentów bez ekspresji HER2 lub we wczesnym raku piersi;</p> <p>- interwencja: trastuzumab derukstekan w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg, niezależnie od linii leczenia; wykluczano</p>	<p style="text-align: center;"><u>Kardiotoksyczność</u></p> <p><b>Tabela 58. Częstość występowania obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) i wydłużenia odcinka QT w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [model efektów losowych] [35].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 496 2029 975"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 496 1451 571">Populacja/subpopulacja</th> <th data-bbox="1451 496 2029 571">Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 571 2029 611" style="text-align: center;"><b>Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 611 1451 651"><b>Tylko badania III fazy</b></td> <td data-bbox="1451 611 2029 651">3,87 [2,62; 5,34]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 651 1451 691"><b>Tylko badania II fazy</b></td> <td data-bbox="1451 651 2029 691">0,66 [0,00; 2,83]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 691 1451 730"><b>Tylko badania I fazy</b></td> <td data-bbox="1451 691 2029 730">0,75 [0,00; 4,42]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 730 1451 770"><b>Badania kohortowe</b></td> <td data-bbox="1451 730 2029 770">5,05 [0,00; 27,57]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 770 1451 810"><b>Wszystkie badania</b></td> <td data-bbox="1451 770 2029 810">1,95 [0,65; 3,73]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 810 1451 850"><b>Subpopulacja tylko HER2+</b></td> <td data-bbox="1451 810 2029 850">1,97 [0,35; 4,43]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 850 1451 898"><b>Tylko subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1451 850 2029 898">2,17 [0,12; 5,88]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 898 2029 938" style="text-align: center;"><b>Wydłużenie odcinka QT</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 938 1451 975"><b>Wszystkie badania</b></td> <td data-bbox="1451 938 2029 975">7,77 [2,74; 20,11]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, z HER2+ lub niską ekspresją HER2, zastosowania trastuzumabu derukstekanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania śródmiąższowej choroby płuc wynoszącą 11,7%; niemniej jednak w subpopulacji stosującej dawkę 5,4 mg/kg częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc była niższa (10,2%) w porównaniu z =e stosowaniem dawki 6,4 mg/kg (22,7%);</li> <li>• w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania wydłużenia odcinka QT wynoszącą 7,7%;</li> <li>• w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg wiązało się z częstością występowania obniżenia LVEF na poziomie</li> </ul>	Populacja/subpopulacja	Częstość występowania [95% CI]	<b>Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca</b>		<b>Tylko badania III fazy</b>	3,87 [2,62; 5,34]	<b>Tylko badania II fazy</b>	0,66 [0,00; 2,83]	<b>Tylko badania I fazy</b>	0,75 [0,00; 4,42]	<b>Badania kohortowe</b>	5,05 [0,00; 27,57]	<b>Wszystkie badania</b>	1,95 [0,65; 3,73]	<b>Subpopulacja tylko HER2+</b>	1,97 [0,35; 4,43]	<b>Tylko subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	2,17 [0,12; 5,88]	<b>Wydłużenie odcinka QT</b>		<b>Wszystkie badania</b>	7,77 [2,74; 20,11]
Populacja/subpopulacja	Częstość występowania [95% CI]																								
<b>Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca</b>																									
<b>Tylko badania III fazy</b>	3,87 [2,62; 5,34]																								
<b>Tylko badania II fazy</b>	0,66 [0,00; 2,83]																								
<b>Tylko badania I fazy</b>	0,75 [0,00; 4,42]																								
<b>Badania kohortowe</b>	5,05 [0,00; 27,57]																								
<b>Wszystkie badania</b>	1,95 [0,65; 3,73]																								
<b>Subpopulacja tylko HER2+</b>	1,97 [0,35; 4,43]																								
<b>Tylko subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	2,17 [0,12; 5,88]																								
<b>Wydłużenie odcinka QT</b>																									
<b>Wszystkie badania</b>	7,77 [2,74; 20,11]																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>stosowania rozpatrywanej interwencji w terapii skojarzonej, neoadjuwantowej lub adjuwantowej;</p> <p>- punkty końcowe – badania, w których raportowano co najmniej jeden z poniższych punktów końcowych: częstość występowania śródmiąższowej choroby puc i kardiotoxyczność (określana za pomocą oceny frakcji wyrzutowej lewej komory serca czy odcinka QT)</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and the <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> (PRISMA).</p> <p>Meta-analizę dla badań jednoramiennych (ang. <i>single-arm proportion meta-analysis</i>) przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono następujące badania dla subpopulacji z niską ekspresją HER2: DESTINY-Breast04 oraz Modi et al., 2020 które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p>1,9%; wyniki były porównywalne w subpopulacji z HER2+ (1,97%) i z niską ekspresją HER2 (2,17%).</p> <p>Autorzy meta-analizy wskazali, że wczesne wykrycie i leczenie toksyczności związanej z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu przez wielodyscyplinarny zespół może ostatecznie poprawić wyniki leczenia pacjentów.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																											
<p><b>Dowling i wsp. 2023 [36]- [37]</b>  (ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z rakiem piersi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed Medline, EMBASE, Scopus do 14 września 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz trastuzumabu derukstekanu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania opublikowane w języku angielskim; - badania kliniczne dowolnych faz (z grupą kontrolną lub bez), dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z potwierdzonym rakiem piersi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania laboratoryjne, meta-analazy, przeglądy lub listy; - badania nieuwzględniające zastosowania trastuzumabu derukstekanu w monoterapii; - badania opublikowane w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Metodyka meta-analzy:</u> Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Meta-analizę dla badań przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono następujące badania dla subpopulacji z niską</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu systematycznego i meta-analzy włączono 6 badań, uwzględniających 1593 pacjentów z rakiem piersi.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p><b>Tabela 59. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analzy badań jednoramiennych [model efektów losowych] [36].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne</th> <th>Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Anemia</b></td> <td>0,36 [0,29; 0,44]</td> <td>0,12 [0,07; 0,17]</td> </tr> <tr> <td><b>Zaparcia</b></td> <td>0,36 [0,32; 0,42]</td> <td>0,00 [0,00; 0,01]</td> </tr> <tr> <td><b>Biegunka</b></td> <td>0,36 [0,28; 0,44]</td> <td>0,02 [0,01; 0,04]</td> </tr> <tr> <td><b>Zmęczenie</b></td> <td>0,49 [0,36; 0,59]</td> <td>0,05 [0,03; 0,07]</td> </tr> <tr> <td><b>Śródmiąższowa choroba płuc</b></td> <td>0,10 [0,05; 0,16]</td> <td>0,01 [0,00; 0,03]</td> </tr> <tr> <td><b>Nudności</b></td> <td>0,76 [0,68; 0,83]</td> <td>0,05 [0,05; 0,07]</td> </tr> <tr> <td><b>Neutropenia</b></td> <td>0,32 [0,27; 0,37]</td> <td>0,15 [0,08; 0,23]</td> </tr> <tr> <td><b>Wymioty</b></td> <td>0,45 [0,37; 0,53]</td> <td>0,02 [0,00; 0,05]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Tabela 60. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analzy badań z grupą kontrolną [model efektów losowych] – trastuzumab derukstekan vs grupa kontrolna [36].</b></p>	Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne	<b>Anemia</b>	0,36 [0,29; 0,44]	0,12 [0,07; 0,17]	<b>Zaparcia</b>	0,36 [0,32; 0,42]	0,00 [0,00; 0,01]	<b>Biegunka</b>	0,36 [0,28; 0,44]	0,02 [0,01; 0,04]	<b>Zmęczenie</b>	0,49 [0,36; 0,59]	0,05 [0,03; 0,07]	<b>Śródmiąższowa choroba płuc</b>	0,10 [0,05; 0,16]	0,01 [0,00; 0,03]	<b>Nudności</b>	0,76 [0,68; 0,83]	0,05 [0,05; 0,07]	<b>Neutropenia</b>	0,32 [0,27; 0,37]	0,15 [0,08; 0,23]	<b>Wymioty</b>	0,45 [0,37; 0,53]	0,02 [0,00; 0,05]
		Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, Częstość [95% C] – badania jednoramienne																										
<b>Anemia</b>	0,36 [0,29; 0,44]	0,12 [0,07; 0,17]																												
<b>Zaparcia</b>	0,36 [0,32; 0,42]	0,00 [0,00; 0,01]																												
<b>Biegunka</b>	0,36 [0,28; 0,44]	0,02 [0,01; 0,04]																												
<b>Zmęczenie</b>	0,49 [0,36; 0,59]	0,05 [0,03; 0,07]																												
<b>Śródmiąższowa choroba płuc</b>	0,10 [0,05; 0,16]	0,01 [0,00; 0,03]																												
<b>Nudności</b>	0,76 [0,68; 0,83]	0,05 [0,05; 0,07]																												
<b>Neutropenia</b>	0,32 [0,27; 0,37]	0,15 [0,08; 0,23]																												
<b>Wymioty</b>	0,45 [0,37; 0,53]	0,02 [0,00; 0,05]																												

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
			Punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, OR [95% C] – badania z grupa kontrolną	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia, OR [95% C] – badania z grupa kontrolną
		ekspresją HER2: DESTINY-Breast04 oraz Modi et al., 2020 które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.			
			<b>Anemia</b>	<b>2,10 [1,36; 3,25]</b>	1,59 [0,90; 2,80]
			<b>Trombocytopenia</b>	-	1,29 [0,03; 61,24]
			<b>Leukopenia</b>	-	2,11 [0,02; 203,93]
			<b>Neutropenia</b>	1,68 [0,14; 20,30]	1,30 [0,04; 43,14]
			<b>Nudności</b>	<b>7,73 [5,82; 10,26]</b>	-
			<b>Wymioty</b>	<b>7,73 [2,88; 20,80]</b>	-
			<b>Zaparcia</b>	<b>2,26 [1,53; 3,34]</b>	-
			<b>Biegunka</b>	-	0,69 [0,18; 2,59]
			<b>Zmęczenie</b>	1,55 [1,00; 2,40]	2,94 [0,75; 11,60]
			<b>Śródmiąższowa choroba płuc związana z leczeniem</b>	<b>9,32 [2,41; 36,03]</b>	4,16 [0,74; 023,23]
<p>Wyniki meta-analizy badań z grupą kontrolną dla trastuzumabu derukstekanu wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia, nudności, wymiotów i zaparcí dowolnego stopnia nasilenia, śródmiąższowej choroby płuc dowolnego stopnia nasilenia, względem grupy</p>					

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski						
			<p>kontrolnej.</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <p><b>Tabela 61. PFS i OS czasie stosowania trastuzumabu derukstekanu, w populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniki meta-analizy badań dla porównania z grupą kontrolną [model efektów stałych] [36].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PFS</b></td> <td><b>0,38 [0,32; 0,45]</b></td> </tr> <tr> <td><b>OS</b></td> <td><b>0,61 [0,48; 0,78]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Dane dotyczące PFS przedstawiono we wszystkich włączonych badaniach (2 badania kontrolowane i 3 badania jednoramienne). Mediana PFS wahała się od 11,1 do 22,1 miesiąca w badaniach jednoramiennych. W 2 kontrolowanych badaniach łączny OR dla progresji lub zgonu wyniósł 0,38 (95% CI: 0,32; 0,45) a dla przeżycia całkowitego 0,61 (95% CI: 0,48; 0,78), co wskazuje na dłuższy PFS i OS w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem. Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na leczenie u pacjentek z rakiem piersi leczonych trastuzumabem derukstekanem wahał się od 37% do 79,9%.</p>	Punkt końcowy	OR [95% CI]	<b>PFS</b>	<b>0,38 [0,32; 0,45]</b>	<b>OS</b>	<b>0,61 [0,48; 0,78]</b>
Punkt końcowy	OR [95% CI]								
<b>PFS</b>	<b>0,38 [0,32; 0,45]</b>								
<b>OS</b>	<b>0,61 [0,48; 0,78]</b>								
<p><b>Cai i wsp. 2023 [38]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu różnych nowotworów litych [w tym raka piersi z niską ekspresją HER2].</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz trastuzumabu derukstekanu; - dodatkowo przeanalizowano bibliografie włączonych badań oraz przeglądów systematycznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania: randomizowane badania kliniczne; - populacja: pacjenci z potwierdzoną histologicznie diagnozą zaawansowanego,</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 3 badania RCT (łącznie 1268 pacjentów), w tym po jednym badaniu w następujących populacjach pacjentów: z przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, z przerzutowym rakiem piersi z ekspresją HER2, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego.</p> <p><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p><b>Tabela 62. Skuteczność stosowania trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy badań randomizowanych [38].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Średnia różnica [MD]/OR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>OS – populacja ogólna</b></td> <td><b>MD=5,12 [2,79; 7,44], model efektów stałych</b></td> </tr> <tr> <td><b>OS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td><b>MD=6,60 [2,95; 10,25]</b></td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Średnia różnica [MD]/OR [95% CI]	<b>OS – populacja ogólna</b>	<b>MD=5,12 [2,79; 7,44], model efektów stałych</b>	<b>OS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>MD=6,60 [2,95; 10,25]</b>
Punkt końcowy	Średnia różnica [MD]/OR [95% CI]								
<b>OS – populacja ogólna</b>	<b>MD=5,12 [2,79; 7,44], model efektów stałych</b>								
<b>OS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>MD=6,60 [2,95; 10,25]</b>								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																				
		<p>HER2+ raka piersi, z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu trastuzumabu emtanzyny; dodatkowo pacjenci z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymywali wcześniej trastuzumab. Uwzględniano również badania w populacji pacjentów z niską ekspresją HER2 (IHC1+ lub IHC2+/ISH-) lub ekspresje HER2 (IHC3+, IHC2+ lub IHC1+ z ISH+), lub mutacjami HER2;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- interwencja: trastuzumab derukstekan;</li> <li>- komparator: chemioterapia wybrana przez lekarza;</li> <li>- punkty końcowe: OS, PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, zdarzenie niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania nierandomizowane;</li> <li>- badania nieprzeprowadzone na ludziach;</li> <li>- trastuzumab derukstekan stosowany w skojarzeniu z innymi lekami;</li> <li>- brak wyników dla zdefiniowanych punktów końcowych lub brak pełnego tekstu publikacji.</li> </ul> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono z modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od</p>	<table border="1" data-bbox="1014 304 2027 632"> <tr> <td><b>PFS – populacja ogólna</b></td> <td><b>MD=3,45 [0,80; 6,10]</b></td> </tr> <tr> <td><b>PFS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td><b>MD=4,80 [3,06; 6,54], model efektów losowych</b></td> </tr> <tr> <td><b>ORR – populacja ogólna</b></td> <td><b>OR=6,49 [4,90; 8,58], model efektów stałych</b></td> </tr> <tr> <td><b>ORR – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td><b>OR=5,62 [3,62; 8,74]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Wskaźnik kontroli choroby – populacja ogólna</b></td> <td><b>OR=4,68 [2,78; 7,89], model efektów losowych</b></td> </tr> <tr> <td><b>Wskaźnik kontroli choroby – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td><b>OR=3,53 [2,29; 5,42]</b></td> </tr> </table> <p>ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie.</p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi z HER2+ lub niską ekspresją HER2, a także w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza wiąże się z istotnie statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dłuższym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby [lub zgonu];</li> <li>• większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie a także wskaźnika kontroli choroby.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p><b>Tabela 63. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem chemioterapii wybranej przez lekarza, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy badań randomizowanych [38].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 1062 2027 1329"> <thead> <tr> <th><b>Punkt końcowy</b></th> <th><b>OR [95% CI]</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – populacja ogólna</b></td> <td><b>6,93 [2,06; 23,25], model efektów stałych</b></td> </tr> <tr> <td><b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td>3,07 [0,51; 18,56]</td> </tr> <tr> <td><b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – populacja ogólna</b></td> <td>1,08 [0,75; 1,56], model efektów losowych</td> </tr> </tbody> </table>	<b>PFS – populacja ogólna</b>	<b>MD=3,45 [0,80; 6,10]</b>	<b>PFS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>MD=4,80 [3,06; 6,54], model efektów losowych</b>	<b>ORR – populacja ogólna</b>	<b>OR=6,49 [4,90; 8,58], model efektów stałych</b>	<b>ORR – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>OR=5,62 [3,62; 8,74]</b>	<b>Wskaźnik kontroli choroby – populacja ogólna</b>	<b>OR=4,68 [2,78; 7,89], model efektów losowych</b>	<b>Wskaźnik kontroli choroby – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>OR=3,53 [2,29; 5,42]</b>	<b>Punkt końcowy</b>	<b>OR [95% CI]</b>	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – populacja ogólna</b>	<b>6,93 [2,06; 23,25], model efektów stałych</b>	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	3,07 [0,51; 18,56]	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>	1,08 [0,75; 1,56], model efektów losowych
<b>PFS – populacja ogólna</b>	<b>MD=3,45 [0,80; 6,10]</b>																						
<b>PFS – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>MD=4,80 [3,06; 6,54], model efektów losowych</b>																						
<b>ORR – populacja ogólna</b>	<b>OR=6,49 [4,90; 8,58], model efektów stałych</b>																						
<b>ORR – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>OR=5,62 [3,62; 8,74]</b>																						
<b>Wskaźnik kontroli choroby – populacja ogólna</b>	<b>OR=4,68 [2,78; 7,89], model efektów losowych</b>																						
<b>Wskaźnik kontroli choroby – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>OR=3,53 [2,29; 5,42]</b>																						
<b>Punkt końcowy</b>	<b>OR [95% CI]</b>																						
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – populacja ogólna</b>	<b>6,93 [2,06; 23,25], model efektów stałych</b>																						
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	3,07 [0,51; 18,56]																						
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>	1,08 [0,75; 1,56], model efektów losowych																						

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski								
		<p>wyniku testu I<sup>2</sup>, zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie DESTINY-Breast04 dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<table border="1" data-bbox="1014 304 2033 395"> <tr> <td data-bbox="1014 304 1603 395"><b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1603 304 2033 395"><b>0,78 [0,68; 0,90]</b></td> </tr> </table> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;</li> <li>• brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem o <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia w populacji ogólnej pacjentów; w subpopulacji z rakiem piersi i niską ekspresją HER2 odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko tego typu zdarzeń w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem.</li> </ul>	<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>0,78 [0,68; 0,90]</b>						
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia – subpopulacja z niską ekspresją HER2</b>	<b>0,78 [0,68; 0,90]</b>										
<p><b>Zhu i wsp. 2023 [39]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena ryzyka wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) podczas terapii koniugatami leków z przeciwciałami.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library oraz materiałów z konferencji naukowych pod auspicjami <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> oraz <i>American Association for Cancer Research (AACR)</i>, do 30 września 2022 roku.</p> <p>- ograniczono się do badań opublikowanych w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania: prospektywne badania kliniczne;</li> <li>- populacja: pacjenci z nowotworami litymi, leczeni zarejestrowanymi koniugatem leku z przeciwciałem [w tym trastuzumabem derukstekanem i sacytuzumabem gowitekanem] w monoterapii lub w terapii skojarzonej;</li> <li>- punkty końcowe: częstość</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 39 badań, w których uczestniczyło łącznie 7732 pacjentów. Ogółem 19 badań dotyczyło zastosowania trastuzumabu derukstekanu a 5 sacytuzumabu gowitekanu; 32 badania uwzględniały zastosowania koniugatów leku z przeciwciałem w monoterapii.</p> <p><u>Nieinfekcyjne zapalenie płuc</u></p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej, skupiono się na wynikach dla trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu, oraz poglądowo przedstawiono wyniki w populacji ogólnej pacjentów z różnymi nowotworami litymi leczonymi koniugatami leków z przeciwciałem.</p> <p><b>Tabela 64. Bezpieczeństwo stosowania koniugatów leków z przeciwciałem [w tym trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu] w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy dla częstości występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc, model efektów losowych [39].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 1114 2033 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 1114 1675 1193">Populacja</th> <th data-bbox="1675 1114 2033 1193">Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1014 1193 2033 1230"><b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc dowolnego stopnia nasilenia</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1230 1675 1294"><b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b></td> <td data-bbox="1675 1230 2033 1294">5,86% [3,54; 8,66]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1294 1675 1358"><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b></td> <td data-bbox="1675 1294 2033 1358">13,58% [9,43; 18,29]</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Częstość występowania [95% CI]	<b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc dowolnego stopnia nasilenia</b>		<b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b>	5,86% [3,54; 8,66]	<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b>	13,58% [9,43; 18,29]
Populacja	Częstość występowania [95% CI]										
<b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc dowolnego stopnia nasilenia</b>											
<b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b>	5,86% [3,54; 8,66]										
<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b>	13,58% [9,43; 18,29]										



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski															
		<p>występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania retrospektywne, opisy przypadków, meta-analizy, przeglądy;</li> <li>- badania, w których nie raportowano częstości występowania związanego z leczeniem nieinfekcyjnego zapalenia płuc;</li> <li>- pacjenci z nowotworami hematologicznymi;</li> <li>- badania, w których uczestniczyło &lt;10 pacjentów;</li> <li>- duplikaty badań.</li> </ul> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u></p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu I<sup>2</sup>, zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badania DESTINY-Breast04 oraz badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1010 304 1675 395"><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b></td> <td data-bbox="1675 304 2036 395">12,75% [8,33; 17,88]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 395 1675 486"><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni sacytuzumabem gowitekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b></td> <td data-bbox="1675 395 2036 486">0,01% [0,00; 0,30]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 486 1675 547"><b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b></td> <td data-bbox="1675 486 2036 547">12,13% [9,19; 15,85]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1010 547 2036 584" style="text-align: center;"><b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc 3-5 stopnia nasilenia</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 584 1675 644"><b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b></td> <td data-bbox="1675 584 2036 644">0,68% [0,18; 1,38]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 644 1675 705"><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b></td> <td data-bbox="1675 644 2036 705">2,19 [0,94; 3,81]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1010 705 1675 766"><b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b></td> <td data-bbox="1675 705 2036 766">2,16% [0,94; 4,20]</td> </tr> </table> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi, w tym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w zestawieniu z innymi koniugatami leków z przeciwciałami, w tym sacytuzumabem gowitekanem.</p>		<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b>	12,75% [8,33; 17,88]	<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni sacytuzumabem gowitekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b>	0,01% [0,00; 0,30]	<b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b>	12,13% [9,19; 15,85]	<b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc 3-5 stopnia nasilenia</b>		<b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b>	0,68% [0,18; 1,38]	<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b>	2,19 [0,94; 3,81]	<b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b>	2,16% [0,94; 4,20]
<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b>	12,75% [8,33; 17,88]																	
<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni sacytuzumabem gowitekanem w monoterapii, z różnymi nowotworami litymi</b>	0,01% [0,00; 0,30]																	
<b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b>	12,13% [9,19; 15,85]																	
<b>Nieinfekcyjne zapalenie płuc 3-5 stopnia nasilenia</b>																		
<b>Populacja ogólna, wszystkie koniugaty leków z przeciwciałem</b>	0,68% [0,18; 1,38]																	
<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem, z różnymi nowotworami litymi</b>	2,19 [0,94; 3,81]																	
<b>Pacjenci z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczeni trastuzumabem derukstekanem</b>	2,16% [0,94; 4,20]																	
<p><b>Li i wsp. 2023 [40]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR2: umiarkowana)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z HER2+ lub niską ekspresją HER2.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP oraz WanFang oraz materiałów z konferencji naukowych pod auspicjami <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>European Society of Medical Oncology</i></p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 10 badań, w których uczestniczyło łącznie 1108 pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p><b>Tabela 65. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wyniki meta-analizy [40].</b></p>															

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																		
		<p>(ESMO) do listopada 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji;                      - ponadto przeanalizowano bibliografię zidentyfikowanych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u>                      - populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, z ekspresją HER2 określoną na podstawie wytycznych ASCO/ College of American Pathologist lub potwierdzona amplifikacja HER2 potwierdzoną testem FoundationOne CDx;                      - interwencja: trastuzumab derukstekan stosowany w monoterapii;                      - badania jednoramienne;                      - punkty końcowe: OS, PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u>                      - meta-analizy, przeglądy, abstrakty konferencyjne, opisy przypadków, listy lub odpowiedzi, badania na zwierzętach.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u>                      Meta-analizę przeprowadzono z modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu I<sup>2</sup>, zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1012 306 1675 379">Populacja</th> <th data-bbox="1675 306 2024 379">Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1012 379 2024 416"><b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 416 1675 453"><b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b></td> <td data-bbox="1675 416 2024 453">0,57 [0,47; 0,67]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 453 1675 489"><b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b></td> <td data-bbox="1675 453 2024 489">0,64 [0,54; 0,74]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 489 1675 526"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1675 489 2024 526">0,57 [0,47; 0,67]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 526 1675 592"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 5,4 mg/kg</b></td> <td data-bbox="1675 526 2024 592">0,46 [0,27; 0,64]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 592 1675 657"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 6,4 mg/kg</b></td> <td data-bbox="1675 592 2024 657">0,41 [0,30; 0,52]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1012 657 2024 694"><b>Wskaźnik kontroli choroby</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 694 1675 730"><b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b></td> <td data-bbox="1675 694 2024 730">0,92 [0,89; 0,96]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 730 1675 767"><b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b></td> <td data-bbox="1675 730 2024 767">0,96 [0,95; 0,98]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 767 1675 804"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1675 767 2024 804">0,92 [0,89; 0,96]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1012 804 2024 841"><b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące]</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 841 1675 877"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1675 841 2024 877">11,64 [4,63; 18,64]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1012 877 2024 914"><b>OS, mediana [miesiące]</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 914 1675 951"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1675 914 2024 951">23,87 [21,56; 26,17]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1012 951 2024 987"><b>PFS, mediana [miesiące]</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 987 1675 1024"><b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b></td> <td data-bbox="1675 987 2024 1024">9,24 [7,54; 10,94]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1012 1082 2024 1134">W zidentyfikowanych badaniach odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wahał się od 36% do 80%.</p> <p data-bbox="1012 1161 2024 1214">Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2 leczonych trastuzumabem derukstekanem, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 57% pacjentów, wskaźnik</p>	Populacja	Częstość występowania [95% CI]	<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>		<b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b>	0,57 [0,47; 0,67]	<b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b>	0,64 [0,54; 0,74]	<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	0,57 [0,47; 0,67]	<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 5,4 mg/kg</b>	0,46 [0,27; 0,64]	<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 6,4 mg/kg</b>	0,41 [0,30; 0,52]	<b>Wskaźnik kontroli choroby</b>		<b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b>	0,92 [0,89; 0,96]	<b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b>	0,96 [0,95; 0,98]	<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	0,92 [0,89; 0,96]	<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące]</b>		<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	11,64 [4,63; 18,64]	<b>OS, mediana [miesiące]</b>		<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	23,87 [21,56; 26,17]	<b>PFS, mediana [miesiące]</b>		<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	9,24 [7,54; 10,94]
Populacja	Częstość występowania [95% CI]																																				
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie</b>																																					
<b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b>	0,57 [0,47; 0,67]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b>	0,64 [0,54; 0,74]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	0,57 [0,47; 0,67]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 5,4 mg/kg</b>	0,46 [0,27; 0,64]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2 leczona dawką 6,4 mg/kg</b>	0,41 [0,30; 0,52]																																				
<b>Wskaźnik kontroli choroby</b>																																					
<b>Populacja ogólna – wszyscy pacjenci</b>	0,92 [0,89; 0,96]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z HER2+</b>	0,96 [0,95; 0,98]																																				
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	0,92 [0,89; 0,96]																																				
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące]</b>																																					
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	11,64 [4,63; 18,64]																																				
<b>OS, mediana [miesiące]</b>																																					
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	23,87 [21,56; 26,17]																																				
<b>PFS, mediana [miesiące]</b>																																					
<b>Subpopulacja pacjentów z niską ekspresją HER2</b>	9,24 [7,54; 10,94]																																				

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																						
		<p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badania DESTINY-Breast04 oraz badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p>kontroli choroby u 96% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,64 miesiąca. (przy czym wyniki podano dla wnioskowanej interwencji stosowanej w dawce 5,4 lub 6,4 mg/kg). PFS wynosił odpowiednio 9,24 miesiąca, a mediana OS – 23,87 miesiąca.</p> <p><b>Tabela 66. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wyniki meta-analizy w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2 [40].</b></p> <table border="1" data-bbox="1012 523 2031 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="1012 523 1503 699" rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2" data-bbox="1503 523 2031 563">Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1503 563 1767 699">Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia</th> <th data-bbox="1767 563 2031 699">Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1012 699 1503 783">Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc</td> <td data-bbox="1503 699 1767 783">13% [11; 15]</td> <td data-bbox="1767 699 2031 783">1% [1; 2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 783 1503 842">Trombocytopenia</td> <td data-bbox="1503 783 1767 842">25% [20; 30]</td> <td data-bbox="1767 783 2031 842">6% [4; 7]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 842 1503 901">Łysienie</td> <td data-bbox="1503 842 1767 901">38% [32; 44]</td> <td data-bbox="1767 842 2031 901">0% [0; 1]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 901 1503 960">Anemia</td> <td data-bbox="1503 901 1767 960">35% [29; 41]</td> <td data-bbox="1767 901 2031 960">10% [7; 12]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 960 1503 1019">Zaparcia</td> <td data-bbox="1503 960 1767 1019">29% [23; 35]</td> <td data-bbox="1767 960 2031 1019">1% [0; 2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1019 1503 1078">Obniżenie apetytu</td> <td data-bbox="1503 1019 1767 1078">36% [28; 44]</td> <td data-bbox="1767 1019 2031 1078">2% [1; 3]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1078 1503 1137">Biegunka</td> <td data-bbox="1503 1078 1767 1137">29% [24; 34]</td> <td data-bbox="1767 1078 2031 1137">1% [0; 2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1137 1503 1197">Zmęczenie</td> <td data-bbox="1503 1137 1767 1197">44% [37; 51]</td> <td data-bbox="1767 1137 2031 1197">6% [4; 7]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1197 1503 1256">Leukopenia</td> <td data-bbox="1503 1197 1767 1256">31% [23; 39]</td> <td data-bbox="1767 1197 2031 1256">9% [6; 13]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1256 1503 1315">Nudności</td> <td data-bbox="1503 1256 1767 1315">62% [48; 76]</td> <td data-bbox="1767 1256 2031 1315">5% [3; 6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1012 1315 1503 1385">Neutropenia</td> <td data-bbox="1503 1315 1767 1385">35% [27; 43]</td> <td data-bbox="1767 1315 2031 1385">21% [15; 27]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CI]		Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia	Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc	13% [11; 15]	1% [1; 2]	Trombocytopenia	25% [20; 30]	6% [4; 7]	Łysienie	38% [32; 44]	0% [0; 1]	Anemia	35% [29; 41]	10% [7; 12]	Zaparcia	29% [23; 35]	1% [0; 2]	Obniżenie apetytu	36% [28; 44]	2% [1; 3]	Biegunka	29% [24; 34]	1% [0; 2]	Zmęczenie	44% [37; 51]	6% [4; 7]	Leukopenia	31% [23; 39]	9% [6; 13]	Nudności	62% [48; 76]	5% [3; 6]	Neutropenia	35% [27; 43]	21% [15; 27]
Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CI]																																								
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia																																							
Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc	13% [11; 15]	1% [1; 2]																																							
Trombocytopenia	25% [20; 30]	6% [4; 7]																																							
Łysienie	38% [32; 44]	0% [0; 1]																																							
Anemia	35% [29; 41]	10% [7; 12]																																							
Zaparcia	29% [23; 35]	1% [0; 2]																																							
Obniżenie apetytu	36% [28; 44]	2% [1; 3]																																							
Biegunka	29% [24; 34]	1% [0; 2]																																							
Zmęczenie	44% [37; 51]	6% [4; 7]																																							
Leukopenia	31% [23; 39]	9% [6; 13]																																							
Nudności	62% [48; 76]	5% [3; 6]																																							
Neutropenia	35% [27; 43]	21% [15; 27]																																							

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																							
			Wymioty																							
			37% [30; 44]	2% [1; 4]																						
			<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą: nudności (dowolnego stopnia nasilenia: 62%; ≥ 3 stopnia nasilenia: 5%), zmęczenie (dowolnego stopnia nasilenia: 44%; ≥ 3 stopnia nasilenia: 6%) i łysienie (dowolnego stopnia nasilenia: 38%; ≥ 3 stopnia nasilenia: 0,5%). Śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc związane z leczeniem wystąpiły u 13% pacjentów, przy czym tylko 1% przypadków było ≥ 3 stopnia nasilenia.</p>																							
<p><b>Xu i wsp. 2022 [41]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z nowotworami litymi, z ekspresją HER2 [w tym niską].</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Medline, Ovid pomiędzy 2016 rokiem a lipcem 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji; - ponadto przeanalizowano bibliografię zidentyfikowanych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania: badania kliniczne dowolnej fazy, oceniające zastosowanie trastuzumabu derukstekanu; - populacja: pacjenci z nowotworami litymi z ekspresją HER2; - badania, w których raportowano następujące punkty końcowe: OS, PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - meta-analizy, przeglądy, listy, publikacje opisujące badania laboratoryjne; - badania, w których nie stosowano trastuzumabu</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 11 badań, w których uczestniczyło łącznie 587 pacjentów, w tym 528 z rakiem piersi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p><b>Tabela 67. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z niską ekspresją HER2 [41].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Parametr [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b></td> <td>2,6 [1,3; 3,1]</td> </tr> <tr> <td><b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b></td> <td>2,73</td> </tr> <tr> <td><b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b></td> <td>10,4 [8,8; nie oszacowano]</td> </tr> <tr> <td><b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b></td> <td>10,7</td> </tr> <tr> <td><b>PFS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b></td> <td>11,1</td> </tr> <tr> <td><b>PFS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b></td> <td>9,9 [9,0; 11,3]</td> </tr> <tr> <td><b>OS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b></td> <td>29,4 [12,9; 9,4]</td> </tr> <tr> <td><b>OS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b></td> <td>23,4 [20,0; 24,8]</td> </tr> <tr> <td><b>ORR, % [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b></td> <td>37% [23,4; 51,3]</td> </tr> <tr> <td><b>ORR, % [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b></td> <td>52,3% [47,1; 57,4]</td> </tr> </tbody> </table>		Punkt końcowy	Parametr [95% CI]	<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	2,6 [1,3; 3,1]	<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	2,73	<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	10,4 [8,8; nie oszacowano]	<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	10,7	<b>PFS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	11,1	<b>PFS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	9,9 [9,0; 11,3]	<b>OS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	29,4 [12,9; 9,4]	<b>OS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	23,4 [20,0; 24,8]	<b>ORR, % [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	37% [23,4; 51,3]	<b>ORR, % [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	52,3% [47,1; 57,4]
			Punkt końcowy	Parametr [95% CI]																						
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	2,6 [1,3; 3,1]																									
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	2,73																									
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	10,4 [8,8; nie oszacowano]																									
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	10,7																									
<b>PFS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	11,1																									
<b>PFS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	9,9 [9,0; 11,3]																									
<b>OS, mediana [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	29,4 [12,9; 9,4]																									
<b>OS, mediana [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	23,4 [20,0; 24,8]																									
<b>ORR, % [miesiące] – badanie Modi i wsp. 2020</b>	37% [23,4; 51,3]																									
<b>ORR, % [miesiące] – badanie DESTINY-Breast04</b>	52,3% [47,1; 57,4]																									

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																
		<p>derukstekanu w monoterapii; - badania bez odpowiednich punktów końcowych, związanych z przeżyciem; - badania w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono z modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu I<sup>2</sup>.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badania DESTINY-Breast04 oraz badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p>W subpopulacji pacjentów z rakiem piersi i niską ekspresją HER2, leczonych trastuzumabem derukstekanem, mediana PFS wahała się od 9,9 do 11,1 miesiąca, mediana OS od 23,4 do 29,4 miesiąca, a czas trwania odpowiedzi na leczenie od 10,7 do 11,1 miesiąca. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wahał się od 37% do 52,3%.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p><b>Tabela 68. Skuteczność kliniczna trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, niezależnie od statusu ekspresji HER2 [41] – wyniki meta-analizy badań jednoramiennych [dla zdarzeń niepożądanych notowanych u ≥20% pacjentów].</b></p> <table border="1" data-bbox="1014 627 2033 1347"> <thead> <tr> <th data-bbox="1014 627 1503 805" rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2" data-bbox="1503 627 2033 667">Częstość występowania [95% CI]</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1503 667 1767 805">Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia</th> <th data-bbox="1767 667 2033 805">Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1014 805 1503 863"><b>Złe samopoczucie</b></td> <td data-bbox="1503 805 1767 863">24,3% [20,6; 28,5]</td> <td data-bbox="1767 805 2033 863">1,0% [0,4; 2,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 863 1503 920"><b>Nudności</b></td> <td data-bbox="1503 863 1767 920">72,3% [69,8; 74,6]</td> <td data-bbox="1767 863 2033 920">5,8% [4,7; 7,2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 920 1503 978"><b>Gorączka</b></td> <td data-bbox="1503 920 1767 978">20,4% [17,0; 24,3]</td> <td data-bbox="1767 920 2033 978">1,5% [0,7; 3,5]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 978 1503 1035"><b>Zapalenie jamy ustnej</b></td> <td data-bbox="1503 978 1767 1035">22,9% [17,9; 28,7]</td> <td data-bbox="1767 978 2033 1035">1,3% [0,2; 8,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1035 1503 1093"><b>Łysienie</b></td> <td data-bbox="1503 1035 1767 1093">35,6% [29,8; 41,8]</td> <td data-bbox="1767 1035 2033 1093">0,6% [0,3; 1,3]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1093 1503 1150"><b>Anemia</b></td> <td data-bbox="1503 1093 1767 1150">37,2% [32,2; 42,5]</td> <td data-bbox="1767 1093 2033 1150">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1150 1503 1208"><b>Zaparcia</b></td> <td data-bbox="1503 1150 1767 1208">26,9% [22,4; 31,8]</td> <td data-bbox="1767 1150 2033 1208">0,7% [0,3; 1,5]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1208 1503 1265"><b>Obniżenie apetytu</b></td> <td data-bbox="1503 1208 1767 1265">44,3% [35; 54,1]</td> <td data-bbox="1767 1208 2033 1265">3,3% [1,5; 6,9]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1014 1265 1503 1347"><b>Obniżenie liczby neutrofilów</b></td> <td data-bbox="1503 1265 1767 1347">36,4% [30,6; 42,7]</td> <td data-bbox="1767 1265 2033 1347">20,3% [14,5; 27,6]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CI]		Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	<b>Złe samopoczucie</b>	24,3% [20,6; 28,5]	1,0% [0,4; 2,6]	<b>Nudności</b>	72,3% [69,8; 74,6]	5,8% [4,7; 7,2]	<b>Gorączka</b>	20,4% [17,0; 24,3]	1,5% [0,7; 3,5]	<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	22,9% [17,9; 28,7]	1,3% [0,2; 8,6]	<b>Łysienie</b>	35,6% [29,8; 41,8]	0,6% [0,3; 1,3]	<b>Anemia</b>	37,2% [32,2; 42,5]	-	<b>Zaparcia</b>	26,9% [22,4; 31,8]	0,7% [0,3; 1,5]	<b>Obniżenie apetytu</b>	44,3% [35; 54,1]	3,3% [1,5; 6,9]	<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	36,4% [30,6; 42,7]	20,3% [14,5; 27,6]
Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CI]																																		
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia																																	
<b>Złe samopoczucie</b>	24,3% [20,6; 28,5]	1,0% [0,4; 2,6]																																	
<b>Nudności</b>	72,3% [69,8; 74,6]	5,8% [4,7; 7,2]																																	
<b>Gorączka</b>	20,4% [17,0; 24,3]	1,5% [0,7; 3,5]																																	
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	22,9% [17,9; 28,7]	1,3% [0,2; 8,6]																																	
<b>Łysienie</b>	35,6% [29,8; 41,8]	0,6% [0,3; 1,3]																																	
<b>Anemia</b>	37,2% [32,2; 42,5]	-																																	
<b>Zaparcia</b>	26,9% [22,4; 31,8]	0,7% [0,3; 1,5]																																	
<b>Obniżenie apetytu</b>	44,3% [35; 54,1]	3,3% [1,5; 6,9]																																	
<b>Obniżenie liczby neutrofilów</b>	36,4% [30,6; 42,7]	20,3% [14,5; 27,6]																																	

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																				
			<table border="1"> <tr> <td><b>Obniżenie liczby płytek krwi</b></td> <td>29% [25; 33,4]</td> <td>8,6% [6,4; 11,5]</td> </tr> <tr> <td><b>Obniżenie liczby leukocytów</b></td> <td>26,1% [22,4; 30]</td> <td>10,3% [7,2; 14,5]</td> </tr> <tr> <td><b>Zmęczenie</b></td> <td>38,5% [32,4; 45]</td> <td>6% [4,8; 7,4]</td> </tr> <tr> <td><b>Wymioty</b></td> <td>39,2% [33,8; 44,9]</td> <td>2,5% [1,8; 3,6]</td> </tr> </table> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów nowotworami litymi, leczonych trastuzumabem derukstekanem do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia należą: nudności (dowolnego stopnia nasilenia: 72,3%), obniżenie apetytu (dowolnego stopnia nasilenia: 44,3%) i wymioty (dowolnego stopnia nasilenia: 39,2%)</p>	<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	29% [25; 33,4]	8,6% [6,4; 11,5]	<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	26,1% [22,4; 30]	10,3% [7,2; 14,5]	<b>Zmęczenie</b>	38,5% [32,4; 45]	6% [4,8; 7,4]	<b>Wymioty</b>	39,2% [33,8; 44,9]	2,5% [1,8; 3,6]								
<b>Obniżenie liczby płytek krwi</b>	29% [25; 33,4]	8,6% [6,4; 11,5]																					
<b>Obniżenie liczby leukocytów</b>	26,1% [22,4; 30]	10,3% [7,2; 14,5]																					
<b>Zmęczenie</b>	38,5% [32,4; 45]	6% [4,8; 7,4]																					
<b>Wymioty</b>	39,2% [33,8; 44,9]	2,5% [1,8; 3,6]																					
<b>Fu i wsp. 2023 [42]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: umiarkowana)</b>	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania koniugatów leków z przeciwciałami ukierunkowanymi na HER2 w populacji pacjentów z nowotworami litymi, [w tym niską ekspresją HER2].	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science do sierpnia 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji (trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzyna) oraz punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa;</li> <li>- ponadto przeanalizowano bibliografię zidentyfikowanych artykułów.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania: opublikowane prospektywne badania kliniczne;</li> <li>- populacja: dorośli pacjenci stosujący zarejestrowane przez FDA koniugaty leków z przeciwciałami, anty-HER2;</li> <li>- badania, w których raportowano zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zgodnie z kryteriami CTCAE.</li> </ul>	<p>W przeglądzie uwzględniono 37 badań (łącznie 7688 pacjentów), w tym 13 badań randomizowanych i 24 badania jednoramienne. Ogółem w 14 badaniach stosowano trastuzumab derukstekan; a większość badań (N=28) była przeprowadzona w populacji pacjentów z rakiem piersi.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p><b>Tabela 69. Profil bezpieczeństwa koniugatów leków z przeciwciałami, w populacji pacjentów z różnymi nowotworami litymi – wyniki meta-analizy [41].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Częstość występowania [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b></td> </tr> <tr> <td><b>Nudności</b></td> <td>41,57% [40,46; 42,62]</td> </tr> <tr> <td><b>Zmęczenie</b></td> <td>35,86% [34,85; 36,96]</td> </tr> <tr> <td><b>Obniżenie apetytu</b></td> <td>28,84% [22,93; 36,87]</td> </tr> <tr> <td><b>Ból głowy</b></td> <td>23,68% [22,51; 24,79]</td> </tr> <tr> <td><b>Trombocytopenia</b></td> <td>22,87% [21,89; 23,92]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b></td> </tr> <tr> <td><b>Trombocytopenia</b></td> <td>8,37% [7,75; 9,07]</td> </tr> <tr> <td><b>Anemia</b></td> <td>6,49% [5,86; 7,11]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CrI]	<b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>		<b>Nudności</b>	41,57% [40,46; 42,62]	<b>Zmęczenie</b>	35,86% [34,85; 36,96]	<b>Obniżenie apetytu</b>	28,84% [22,93; 36,87]	<b>Ból głowy</b>	23,68% [22,51; 24,79]	<b>Trombocytopenia</b>	22,87% [21,89; 23,92]	<b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>		<b>Trombocytopenia</b>	8,37% [7,75; 9,07]	<b>Anemia</b>	6,49% [5,86; 7,11]
Punkt końcowy	Częstość występowania [95% CrI]																						
<b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>																							
<b>Nudności</b>	41,57% [40,46; 42,62]																						
<b>Zmęczenie</b>	35,86% [34,85; 36,96]																						
<b>Obniżenie apetytu</b>	28,84% [22,93; 36,87]																						
<b>Ból głowy</b>	23,68% [22,51; 24,79]																						
<b>Trombocytopenia</b>	22,87% [21,89; 23,92]																						
<b>5 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia – populacja ogólna</b>																							
<b>Trombocytopenia</b>	8,37% [7,75; 9,07]																						
<b>Anemia</b>	6,49% [5,86; 7,11]																						

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania, w których uczestniczyło &lt;10 pacjentów.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, z uwzględnieniem podejścia bayesowskiego, metodą Monte Carlo przy użyciu łańcuchów Markowa. Model efektów stałych lub losowych wybierano w zależności od wyniku testu I<sup>2</sup>.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badania DESTINY-04 oraz badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p><b>Neutropenia</b></p>	<p>6,42% [5,76; 7,04]</p>
			<p><b>Zmęczenie</b></p>	<p>3,07% [2,65; 3,54]</p>
			<p><b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b></p>	<p>2,98% [2,61; 3,42]</p>
			<p><b>Zgon związany z zastosowanym leczeniem</b></p>	
			<p><b>Populacja ogólna – wszystkie koniugaty leków z przeciwciałami</b></p>	<p>1,00% [0,41; 1,78]</p>
			<p><b>Subpopulacja z niską ekspresją HER2 – badanie DESTINY-Breast04 – trastuzumab derukstekan</b></p>	<p>3,90% [2,20; 6,06]</p>
			<p><b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b></p>	
			<p><b>Populacja ogólna – wszystkie koniugaty leków z przeciwciałami</b></p>	<p>10,52% [8,03; 13,21]</p>
			<p><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeniu trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg</b></p>	<p>14,35% [10,34; 18,65]</p>
			<p><b>Subpopulacja z niską ekspresją HER2 – badanie DESTINY-Breast04 – trastuzumab derukstekan</b></p>	<p>15,92% [12,46; 19,69]</p>
			<p><b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b></p>	
			<p><b>Populacja ogólna – wszystkie koniugaty leków z przeciwciałami</b></p>	<p>19,45% [15,70; 23,67]</p>
			<p><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeniu trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg</b></p>	<p>22,87% [17,47; 28,78]</p>
			<p><b>Subpopulacja z niską ekspresją HER2 – badanie DESTINY-Breast04 – trastuzumab derukstekan</b></p>	<p>27,47% [23,22; 41,66]</p>
			<p><b>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia</b></p>	
			<p><b>Populacja ogólna – wszystkie koniugaty leków z przeciwciałami</b></p>	<p>98,29% [97,33; 99,07]</p>
			<p><b>Populacja ogólna – pacjenci leczeniu trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg</b></p>	<p>96,92% [97,94; 99,95]</p>
			<p><b>Subpopulacja z niską ekspresją HER2 – badanie DESTINY-Breast04 – trastuzumab derukstekan</b></p>	<p>99,26% [98,27; 99,82]</p>
			<p><b>Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia</b></p>	
			<p><b>Populacja ogólna – wszystkie koniugaty leków z przeciwciałami</b></p>	<p>47,88% [42,74; 53,17]</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
			<b>Populacja ogólna – pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg</b>	53,24% [46,37; 59,92]
			<b>Subpopulacja z niską ekspresją HER2 – badanie DESTINY-Breast04 – trastuzumab derukstekan</b>	52,44% [47,44; 57,59]
<p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w populacji pacjentów nowotworami litymi, leczonych koniugatami przeciwciał z lekami (w tym trastuzumabem derukstekanem, trastuzumabem emtanzyną) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, o dowolnym stopniu nasilenia należą: nudności, zmęczenie i obniżenie apetytu.</p> <p>Wydaje się, że trastuzumab derukstekan charakteryzuje się wyższą średnią częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną, zwłaszcza w przypadku wyższej dawki (6,4 mg/kg co 3 tygodnie).</p>				
<b>Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>				
<p><b>Indini i wsp. 2021 [43]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie charakterystyki farmakologicznej i profilu toksyczności trastuzumabu derukstekanu oraz zapewnić aktualizację najnowszych wyników badań klinicznych dla tego leku, w populacji pacjentów z nowotworami litymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed do marca 2021 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji oraz populacji; - ponadto przeanalizowano prezentacje, postery i abstrakty z konferencji naukowych ASCO 2020 i ESOM 2020; - strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - publikacje dotyczące farmakokinetyki i badań klinicznych uwzględniających zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z różnymi nowotworami litymi (rakiem piersi, żołądka lub niedrobnokomórkowego raka płuc); - badania w toku dotyczące</p>	<p>W przeglądzie nie odniesiono się do dokładnej liczby włączonych publikacji [przegląd o bardzo słabej jakości metodologicznej, jedynie informacje o przeszukaniu baz wskazują, że mógł być to rodzaj przeglądu systematycznego], ale omówiono 5 badań RCT, oraz przedstawiono założenia 25 badań w toku.</p> <p>W opracowaniu omówiono mechanizm działania trastuzumabu derukstekanu oraz w poszczególnych rozdziałach omówiono wyniki badań w populacjach pacjentów z różnymi nowotworami litymi, w tym z rakiem piersi.</p> <p>Przytoczono i omówiono wyniki badania Modi i wsp. (NCT02564900), w tym w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Wspomniano o będących ówczynie w toku badaniach DestinyBREAST-04 oraz DEBBRAH.</p> <p>Zaznaczono, że w populacji pacjentów z nowotworami z ekspresją HER2 (w tym z niską ekspresją HER2), trastuzumab derukstekan stanowi obiecującą opcję terapeutyczną.</p>	



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu nowotworów litych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> Nie podano.</p> <p><u>Przegląd o charakterze opisowym.</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	
<p><b>Abuhlewa i wsp. 2022 [44]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie częstości występowania, nasilenia i metod leczenia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, związanego z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz Web of Science do stycznia 2022 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - artykuły opublikowane w języku angielski, dotyczące badań na dorosłych pacjentach z zaawansowanymi nowotworami litymi z ekspresją HER2, w których raportowano częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania inne niż kliniczne lub nieuwzględniające ocenianych punktów końcowych.</p> <p><u>Przegląd o charakterze opisowym.</u></p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 14 badań, w których uczestniczyło ogółem 1193 pacjentów z różnymi typami nowotworów litych, wcześniej leczonych. Trastuzumab derukstekan stosowano w dawce 5,4 mg/kg lub 6,4 mg/kg, co 3 tygodnie.</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 136/1193 pacjentów (11,4%) doświadczyło związanej z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc; większość tego typu zdarzeń było 1-2 stopnia nasilenia (u78,69% pacjentów), a u 10,66% pacjentów stopień nasilenia został określony jako <math>\geq 3</math>;</li> <li>• Zgony spowodowane śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc odnotowano u 10,66% pacjentów z tymi zdarzeniami;</li> <li>• W przypadku pacjentów z rakiem piersi, śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc odnotowano u 10,83% chorych; u 83,6% pacjentów o 1-2 stopniu nasilenia; zgon z tego powodu odnotowano u 11,48% pacjentów; w jednym z badań zaznaczono, że mediana czasu do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc dowolnego stopnia nasilenia wynosiła 193 dni, a mediana czasu do ustąpienia tego zdarzenia – 34 dni;</li> <li>• Przytoczono również wyniki badania Modi i wsp. 2020 w subpopulacji pacjentów z niską ekspresją HER2 (14,81% pacjentów doświadczyło śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, głównie o 1-2 stopniu nasilenia, w tym 8 leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 6,4 mg/kg i żaden ze stosujących dawkę 5,4 mg/kg.</li> </ul> <p>Zdarzenia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc leczono przerwaniem lub zmniejszeniem dawki, przerwaniem leczenia, kortykosteroidami i leczeniem wspomagającym.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p>Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc jest dobrze opisanym, ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu zdarzeniem niepożądanym związanym z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Konieczne są dalsze badania w celu zidentyfikowania czynników ryzyka i podstawowej patofizjologii tego schorzenie, aby zapobiec jego występowaniu i opracować skuteczne strategie leczenia.</p>
<p><b>Adams i wsp. 2021 [45]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie potencjału badań klinicznych dla trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu pacjentów z rakiem piersi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE oraz materiały konferencyjne ASCO i ESMO, a także strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov do marca 2021 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianych interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - artykuły z wynikami badań dla trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu, stosowanych w leczeniu pacjentów z rakiem piersi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu lub sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu innych nowotworów niż rak piersi lub w których nie uwzględniano ocenianych opcji terapeutycznych; - badania na zwierzętach; - opinie ekspertów, postery do badań będących w toku; - publikacje w języku innym niż angielski; - duplikaty.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 150 referencji, w tym 64 dla sacytuzumabu gowitekanu i 86 dla trastuzumabu derukstekanu.</p> <p>W opracowaniu omówiono mechanizmy działania trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu, a także omówiono wyniki badań opublikowanych, wraz z przedstawieniem graficznym chronologii badań dla obu leków oraz dokonano przeglądu badań w toku.</p> <p>Przytoczono i omówiono wyniki badania Modi i wsp. (NCT02564900), w tym w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Wspomniano o będącym ówczynie w toku badaniu DestinyBREAST-04.</p> <p>Autorzy opracowania oczekiwali, że z uwagi na korzystne wyniki z zakresu skuteczności, sacytuzumab gowitekan i trastuzumab derukstekan będą miały znaczący wpływ na standardy leczenia, zarówno w zakresie ówczynie zarejestrowanych wskazań jak i w przyszłości innych wskazań.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Przegląd o charakterze opisowym.</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	
<p><b>Nguyen i wsp. 2021 [46]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE w okresie od stycznia 2015 roku do grudnia 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji; - przeanalizowano również ulotki, wytyczne praktyki klinicznej, abstrakty z konferencji naukowych, badania w toku oraz bibliografie zidentyfikowanych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania przeprowadzone na ludziach, opublikowane w języku angielskim, dotyczące farmakologii, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu raka piersi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Przegląd o charakterze opisowym.</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie Modi i</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby referencji ostatecznie włączonych do przeglądu.</p> <p>W opracowaniu omówiono mechanizm działania trastuzumabu derukstekanu, farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz wyniki ówczesnie opublikowanych badań w populacji pacjentów z rakiem piersi. Wskazano także potencjalne miejsce trastuzumabu derukstekanu w terapii oraz kierunki przyszłych badań.</p> <p>Przytoczono i omówiono wyniki badania Modi i wsp. (NCT02564900), w tym w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Wspomniano o będącym ówczesnie w toku badaniu DestinyBREAST-04.</p> <p>Autorzy opracowania doszli do wniosku, że trastuzumab derukstekan jest skuteczną metodą leczenia pacjentek z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2+, które są odporne na standardowe leczenie lub nie tolerują go. Najczęstsze działania niepożądane leku dotyczą przewodów pokarmowych i parametrów hematologicznych. Oczekuje się również, że w najbliższej przyszłości trastuzumab derukstekan będzie zarejestrowany w innych populacjach pacjentów onkologicznych. Jednak nadal potrzebne są dane z randomizowanego, kontrolowanego badania, aby określić wpływ tego leku na przeżycie całkowite [DestinyBREAST-04 było ówczesnie w toku].</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>Bartsh 2020 [47]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych przedklinicznych i klinicznych, dotyczących zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu nowotworów litych, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi.</p>	<p>wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE w okresie od 2010 roku do 2020 roku oraz abstrakty z konferencji organizowanych przez ASCO, ESMO, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania i przeglądy dotyczące zastosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pacjentów z nowotworami litymi HER2+, ze szczególnym uwzględnieniem raka piersi; - tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Przegląd o charakterze opisowym.</u></p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie Modi i wsp. 2020, dla subpopulacji z niską ekspresją HER2, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby referencji ostatecznie włączonych do przeglądu.</p> <p>W opracowaniu omówiono mechanizm działania trastuzumabu derukstekanu, farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz wyniki wcześniej opublikowanych badań w populacji pacjentów z rakiem piersi. Omówiono także profil bezpieczeństwa i tolerancji leku oraz status rejestracyjny.</p> <p>Przytoczono i omówiono wyniki badania Modi i wsp. (NCT02564900), w tym w subpopulacji pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Wspomniano o będącym wcześniej w toku badaniu DestinyBREAST-04.</p> <p>Autor opracowania skonkludował, że trastuzumab derukstekan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem, który może stanowić kluczowy element postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi HER2+.</p>

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie.

## 15.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie DESTINY-Breast04 (NCT03734029) [1]-[14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, randomizacja centralna, z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej/głosowej (IXRS), w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na status niskiej ekspresji HER2 [IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-], liczbę wcześniejszych linii chemioterapii [1 vs 2], status receptorów hormonalnych/stosowanie inhibitorów CDK [HR+ z wcześniejszą terapią inhibitorem CDK vs HR+ bez wcześniejszej terapii inhibitorem CDK vs HR-] (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji). Przed randomizacją wszyscy pacjenci mieli zadeklarowane leczenie wybrane przez lekarza i zarejestrowane w IXRS.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/internetowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte, pacjenci i lekarze niezamaskowani; niemniej jednak z uwagi na różne drogi podawania poszczególnych chemioterapii jednolekowych w ramieniu kontrolnym (dożylnie, doustnie) i różne cykle ich stosowania (21- vs 28-dniowe), zastosowanie zamaskowania był niemożliwe.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: główny punkt końcowy oraz odpowiedź na leczenie podlegała zamaskowanej, centralnej, niezależnej ocenie, zatem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie dla tych punktów końcowych. Brak zamaskowania nie powinien mieć istotnego wpływu podczas oceny punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite, natomiast potencjalnie może mieć wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane, notowano pojedyncze przypadki utraty z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się wolne od innych błędów.

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ASCENT (subpopulacji z niską ekspresją HER2, i HR-) [31]-[33] (na podstawie oceny z opracowania [29]).

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane, ale wyniki z subpopulacji z niską ekspresją HER2 stanowią analizę post-hoc
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: kod randomizacji utajniony.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Wyniki z subpopulacji z niską ekspresją HER2 stanowią analizę post-hoc
<b>Inne</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się wolne od innych błędów.

## 15.10. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH ZGODNIE W SKALI NOS

Tabela 72. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

		Pytanie	Punkt (*)		
			DAISY (NCT04132960) [15]-[20]	Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]	DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		*	
		Wybrana z odmiennej populacji	*		*
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*
Nie					

		Pytanie	Punkt (*)		
			DAISY (NCT04132960) [15]-[20]	Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]	DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___ (podać najbardziej istotny czynnik): np. rodzaj schorzenia	* stopień ekspresji HER2	*dawkę leku	* stopień ekspresji HER2 i rodzaj przerzutów do mózgu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
		Brak opisu			
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*		*
		Nie		* (nie osiągnięto mediany PFS)	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			



Pytanie	Punkt (*)		
	DAISY (NCT04132960) [15]-[20]	Modi i wsp. 2020 (faza 1b badania NCT02564900) [21]-[23]	DEBBRAH (NCT04420598) [24]-[26]
Brak informacji	*		*

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

### 15.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 73. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Bieth i wsp. 2023 [27]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)
Ocena	<b>5 punktów</b>

## 15.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 74. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* cz I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Soares i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2022 [34]	Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Soares i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2022 [34]	Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>				
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	NIE (brak danych)
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Soares i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2022 [34]	Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>				
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>  <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u>                      - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ                      - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u>                      - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ                      - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u>                      - czynników zakłócających ORAZ                      - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u>                      - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ                      - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli:</u>                      - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;                      - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Soares i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2022 [34]	Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul>				
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> </ul> <p>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	TAK	NIE
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> </ul> <p>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>	TAK	TAK	TAK
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> </ul> <p>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>	TAK	TAK	TAK
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	NIE	NIE
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi		Soares i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2022 [34]	Dowling i wsp. 2023 [36]-[37]
interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.					
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>		<b>WYSOKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>NISKA</b>

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 75. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* cz. II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Cai i wsp. 2023 [38]	Zhu i wsp. 2023 [39]	Li i wsp. 2023 [40]	Xu i wsp. 2022 [41]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Cai i wsp. 2023 [38]	Zhu i wsp. 2023 [39]	Li i wsp. 2023 [40]	Xu i wsp. 2022 [41]
	<p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>					
<p><b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <b>wszystkie</b> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	<p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	NIE	TAK	NIE
<p><b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	NIE	TAK	TAK	TAK
<p><b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p>	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<p><b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	NIE (brak danych)	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Cai i wsp. 2023 [38]	Zhu i wsp. 2023 [39]	Li i wsp. 2023 [40]	Xu i wsp. 2022 [41]
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnięto konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE (brak danych)
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	NIE	TAK	TAK
	<p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	TAK	TAK



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Cai i wsp. 2023 [38]	Zhu i wsp. 2023 [39]	Li i wsp. 2023 [40]	Xu i wsp. 2022 [41]
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	Uwzględniono jedynie badania RCT				
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> </ul>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Cai i wsp. 2023 [38]	Zhu i wsp. 2023 [39]	Li i wsp. 2023 [40]	Xu i wsp. 2022 [41]
przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.					
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 76. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* cz. III.**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fu i wsp. 2023 [42]	Indini i wsp. 2021 [43]	Indini i wsp. 2021 [43]	Adams i wsp. 2021 [45]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p>	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fu i wsp. 2023 [42]	Indini i wsp. 2021 [43]	Indini i wsp. 2021 [43]	Adams i wsp. 2021 [45]
przeprowadzona przez dwóch analityków?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>					
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE	NIE (brak danych)	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i> ) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fu i wsp. 2023 [42]	Indini i wsp. 2021 [43]	Indini i wsp. 2021 [43]	Adams i wsp. 2021 [45]
	- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.					
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>                      Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:                      - czynników zakłócających ORAZ                      - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:                      - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ                      - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	NIE	NIE	NIE
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p>TAK, jeśli:                      - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji o źródle finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>                      Tak, jeśli:                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;                      - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>                      Tak, jeśli:                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;                      - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;                      - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p>Tak, jeśli:                      - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;                      - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych</b>	Tak, jeśli:	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fu i wsp. 2023 [42]	Indini i wsp. 2021 [43]	Indini i wsp. 2021 [43]	Adams i wsp. 2021 [45]
<b>badan w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.					
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fu i wsp. 2023 [42]	Indini i wsp. 2021 [43]	Indini i wsp. 2021 [43]	Adams i wsp. 2021 [45]
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:					

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

#### bel 77. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* cz. IV.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Nguyen i wsp. 2021 [46]	Bartsh 2020 [47]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIR
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Nguyen i wsp. 2021 [46]	Bartsh 2020 [47]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>			
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Nguyen i wsp. 2021 [46]	Bartsh 2020 [47]
	<p>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p> <p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u>                      - czynników zakłócających ORAZ                      - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u>                      - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ                      - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli:</u>                      - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu.  <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;                      - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;                      - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;                      - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;                      - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;                      - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Nguyen i wsp. 2021 [46]	Bartsh 2020 [47]
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <b>[Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

### 15.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 78. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza														
<b>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 5.</b>	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne lub istotne medycznie działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu, wymagające pilnej interwencji. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.  Źródło: <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_referenc e_5x7.pdf</a>														
<b>Kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D (EQ-5D)</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.  Źródło: <a href="https://euroqol.org/">https://euroqol.org/</a>														
<b>Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowę dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</p> <p>[Źródło: <a href="http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skala-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/">http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skala-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/</a>]</p>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowę dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
Stopień	Charakterystyka														
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.														
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.														
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.														
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowę dnia.														
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
5	Zgon.														
<b>Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.</b>	<p><b>Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany docelowe)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b></td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar wszystkich zajętych węzłów chłonnych (docelowych lub nie docelowych) &lt; 10 mm</td> </tr> <tr> <td><b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b></td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td><b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b></td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td><b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b></td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar wszystkich zajętych węzłów chłonnych (docelowych lub nie docelowych) < 10 mm	<b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany				
Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka														
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar wszystkich zajętych węzłów chłonnych (docelowych lub nie docelowych) < 10 mm														
<b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym														
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD														
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany														

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	<b>Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.</b>			
	<b>Zmiany mierzalne</b>	<b>Zmiany niemierzalne</b>	<b>Nowa zmiana</b>	<b>Ogólna odpowiedź</b>
	CR	CR	Nie	<b>CR</b>
	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>
	PR	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>
	SD	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>
	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>
	CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> ), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> ), SD – stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> ), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> ).			
	Źródło: [1] [protokół]			
<b>Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z rakiem piersi - EORTC QLQ-B45 (BR23)</b>	<p>EORTC QLQ-BR45 składa się łącznie z 45 pytań związanych z jakością życia. Ponieważ QLQ-BR45 jest nadal w trakcie walidacji, analiza w badaniach włączonych do analizy została przeprowadzona na podstawie punktacji QLQ-BR23. EORTC QLQ-BR23 składa się łącznie z 23 pytań dotyczących jakości życia, ocenianych w 4-punktowej skali Likerta (w której 1 = wcale, 4 = bardzo dużo). Składa się z pytań wskazujących, w jakim stopniu pacjent doświadczał objawów lub problemów w ciągu ostatniego tygodnia i ostatnich czterech tygodni. Należą do nich cztery skale funkcjonalne (obraz ciała, funkcjonowanie seksualne, przyjemność seksualna, perspektywa na przyszłość) i cztery skale objawowe (skutki uboczne terapii systemowej, objawy w piersiach, objawy na ramionach, zaburzenie spowodowane wypadaniem włosów).</p> <p>Po obliczeniu surowych wyników stosuje się liniową transformację do 0–100, aby uzyskać konkretny wynik w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dla skal funkcjonalnych: Wynik = <math>\{1-(\text{Surowy wynik}-1) / \text{zakres}\} * 100</math></li> <li>- dla skal dotyczących objawów: Wynik = <math>\{(\text{Surowy wynik}-1) / \text{Zakres}\} * 100</math></li> </ul> <p>Każda skala ma zakres od 0 do 100%. Wysoki wynik na skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi. Zatem, wysoki wynik w skali funkcjonalnej oznacza wysoki poziom funkcjonowania, ale wysoki wynik w skali dotyczącej objawów reprezentuje wysoki poziom nasilenia objawów choroby/problemu.</p> <p>Źródło: [1] [protokół]</p>			
<b>Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z rakiem - EORTC QLQ-C30</b>	<p>EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) składa się łącznie z 30 pytań związanych z jakością życia, ocenianych w 4-punktowej skali Likerta dla pierwszych 28 pytań (w które 1 = wcale, 4 = bardzo mocno) i punktowanych w skali od 1 (bardzo słabo) do 7 (doskonale) w przypadku dwóch ostatnich pytań, które dotyczą ogólnego stanu zdrowia pacjenta i jakości życia. Kwestionariusz składa się zarówno ze skal wielopozycyjnych, jak i miar jednoelementowych. Należy do nich pięć skal funkcjonalnych (fizyczna, pełnienia ról, poznawcza, emocjonalna i społeczna), trzy skale objawów (zmęczenie, ból oraz nudności i wymioty), ogólny stan zdrowia oraz szereg pojedynczych pozycji oceniających dodatkowe objawy (duszność, utrata apetytu) bezsenność, zaparcia i biegunka) oraz trudności finansowe.</p> <p>Po obliczeniu surowych wyników stosuje się liniową transformację do 0–100, aby uzyskać konkretny wynik w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dla skal funkcjonalnych: Wynik = <math>\{1-(\text{Surowy wynik}-1) / \text{zakres}\} * 100</math></li> <li>- dla skal dotyczących objawów: Wynik = <math>\{(\text{Surowy wynik}-1) / \text{Zakres}\} * 100</math></li> </ul> <p>Każda skala ma zakres od 0 do 100%. Wysoki wynik na skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi. Zatem, wysoki wynik w skali funkcjonalnej oznacza wysoki poziom funkcjonowania, ale wysoki wynik w skali dotyczącej objawów reprezentuje wysoki poziom nasilenia objawów choroby/problemu.</p> <p>Źródło: [1] [protokół]</p>			

## 15.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
<b>Badanie eksperymentalne</b>	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
<b>Badanie opisowe</b>	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
<b>Opinia ekspertów</b>	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 80. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [150].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 81. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [174].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

Tabela 82. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) ^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna



Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
<b>Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</b>	Tak
	Nie
<b>Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik</b>	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 83. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* [186].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencję;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b> [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b> [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewnić dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewnić dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Enhertu® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
<b>Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)</b>		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
<b>Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)</b>		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Wyniki</b>		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna



<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4.</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4.</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4.</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 9 i 15.8.
<b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3.</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 10 (Dyskusja).</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
<b>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
<b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
<b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.3.; 15.2.
<b>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4.</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4.</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4.</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4.</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.</li> </ul>
<b>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5., 6, 7., 8 oraz 15.5.
<b>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8., rozdz. 15.7.

<p><i>wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i></p>	
<p><b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	Nie dotyczy
<p><b>6.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.
<p><b>7.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.

## 15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	ENHERTU® (trastuzumab derukstekan, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, ██████████ Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	██████████
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	25.10.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.14. Tabele pomocnicze)
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMABSE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 1651.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a,</li> <li>• użyte filtry,</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; 15.5.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.13.; rozdz. 15.14.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobierstwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobierstwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).



<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 6; rozdz. 9, rozdz. 15.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.5 i rozdz. 7.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja) i rozdz. 7.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6 i 7, rozdz. 15.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie i rozdz. 7.
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 15.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie i rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7., rozdz. 15.5.



<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 7 i 10 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 15.5.
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> <li>• <i>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</i></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• <i>metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</i></li> <li>• <i>metaregresję.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</i></li> <li>• <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i></li> <li>• <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i></li> </ul>	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego)
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 6 (na podstawie opracowania otrzymanego od Zamawiającego) i rozdz. 12.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 7, 8, 9, 15.5 i 15.7.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 7, 8, 9, 15.5 i 15.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8 i 15.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania, 8 i 15.7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 6 (szczegóły w opracowaniu dostarczonym przez Zamawiającego)
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 6 (szczegóły w opracowaniu dostarczonym przez Zamawiającego)
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 6 (szczegóły w opracowaniu dostarczonym przez Zamawiającego)
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 15.5.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu</i>	Tak, rozdz. 11.

<i>systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.