

Analiza Kliniczna

Phesgo[®] (pertuzumab/trastuzumab FDC)

w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 marca 2025 r.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	29
1 Cel opracowania.....	30
2 Metodyka	30
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	31
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	31
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	32
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	33
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	34
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	35
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	35
2.2 Ocena bezpieczeństwa	35
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	35
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	36
2.5 Analiza statystyczna	36
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	38
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
5 Pertuzumab/trastuzumab (FDC) <i>versus</i> pertuzumab + trastuzumab – badania z randomizacją....	41
5.1 Opis metodyki włączonych badań	41
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	55
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	58
5.4 Punkty końcowe	63
5.5 Heterogeniczność	68
5.6 Skuteczność kliniczna.....	69
5.6.1 Skuteczność leczenia neoadiuwantowego	69
5.6.1.1 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR).....	69
5.6.1.2 Odpowiedź kliniczna	74

5.6.2	Skuteczność długoterminowa (cała terapia + obserwacja)	74
5.6.2.1	Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS).....	74
5.6.2.2	Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	77
5.6.2.3	Czas do wznowy odległej (DRFI)	78
5.6.2.4	Przeżycie całkowite (OS)	79
5.7	Farmakokinetyka	81
5.7.1	Ocena przed podaniem 8 dawki leczenia systemowego	81
5.7.2	Ocena przed podaniem 13 dawki leczenia systemowego	84
5.8	Bezpieczeństwo	85
5.8.1	Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa.....	85
5.8.1.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych.....	85
5.8.1.2	Bezpieczeństwo kardiologiczne	93
5.8.1.3	Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego.....	96
5.8.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA	98
5.8.1.5	Reakcje związane z podaniem	103
5.8.1.6	Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) wg klas układów i narządów MedDRA	104
5.8.1.6.1	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	105
5.8.1.6.2	Zaburzenia żołądka i jelit	105
5.8.1.6.3	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	106
5.8.1.6.4	Zaburzenia układu nerwowego	107
5.8.1.6.5	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	108
5.8.1.6.6	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	108
5.8.1.6.7	Badania diagnostyczne	109
5.8.1.6.8	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	110
5.8.1.6.9	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	111
5.8.1.6.10	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	112
5.8.1.6.11	Zaburzenia naczyniowe	112
5.8.1.6.12	Zaburzenia psychiczne.....	113
5.8.1.6.13	Zaburzenia oka	113
5.8.1.6.14	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	114

5.8.1.6.15	Zaburzenia serca	114
5.8.1.6.16	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	115
5.8.1.6.17	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	115
5.8.1.6.18	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	116
5.8.1.6.19	Zaburzenia układu immunologicznego	116
5.8.1.6.20	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	117
5.8.1.6.21	Zaburzenia endokrynologiczne	117
5.8.1.6.22	Procedury medyczne i chirurgiczne	118
5.8.1.7	Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia, wg klas układów i narządów MedDRA	118
5.8.1.8	Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała	121
5.8.1.9	Immunogenność	125
5.8.2	Bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym – badanie PHranceSCa (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki)	127
5.8.2.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych	127
5.8.2.2	Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego	137
5.8.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA	138
5.8.2.4	Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane, wg klas układów i narządów MedDRA	140
5.8.2.5	Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia	144
5.8.2.6	Opóźnienie podania leków anty-HER2	144
5.9	Ocena drogi podania terapii anty-HER2	145
5.9.1	Ocena drogi podania przez pacjentki	145
5.9.1.1	Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ)	145
5.9.1.2	Wybór terapii do kontynuacji leczenia	147
5.9.1.3	Jakość życia (TASQ)	148
5.9.1.4	Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i>)	151
5.9.2	Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)	152
5.9.2.1	Czas podawania terapii	152
5.9.2.2	Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia	154
5.9.2.3	Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność	159
5.9.2.4	Rekomendowana droga podania	161

6	Pertuzumab/trastuzumab (FDC) <i>versus</i> pertuzumab + trastuzumab – badania obserwacyjne....	163
6.1	Charakterystyka włączonych badań.....	163
6.2	Bezpieczeństwo	167
6.3	Ocena drogi podania.....	168
6.3.1	Ocena z perspektywy pacjentek.....	168
6.3.1.1	Preferowana droga podania terapii anty-HER2	168
6.3.1.2	Ocena pobytu w szpitalu	168
6.3.2	Ocena z perspektywy społecznej.....	169
6.3.2.1	Koszty pośrednie (społeczne)	169
6.3.3	Ocena z perspektywy świadczeniodawcy	170
6.3.3.1	Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy unit</i>)	170
6.3.3.2	Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”).....	172
6.3.3.3	Czas pracy personelu medycznego.....	174
6.3.3.4	Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala	175
6.3.3.5	Odyskiwalna wydajność szpitala	176
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	178
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	194
9	Badania w toku.....	197
10	Wyniki	201
11	Dyskusja	219
12	Ograniczenia	231
13	Wnioski końcowe.....	239
14	Załączniki.....	240
14.1	Skale zastosowane w analizie własnej	240
14.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	240
14.1.2	Skala Jadad.....	245
14.1.3	Skala NOS.....	245
14.2	Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu	248
14.2.1	Kwestionariusz PPQ	248
14.2.2	Kwestionariusz TASQ.....	249
14.2.3	Kwestionariusz HCPQ.....	251

14.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	254
14.3	Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia RoB2	255
14.4	Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia RoB2	270
14.5	Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych	277
14.6	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	279
14.7	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	280
14.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	281
14.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu.....	282
14.9.1	Badania z randomizacją	282
14.9.1.1	Badanie FeDeriCa	282
14.9.1.2	Badanie PHranceSCa.....	290
14.9.2	Badania obserwacyjne	298
14.9.2.1	Badanie <i>Harding 2024</i>	298
14.9.2.2	Badanie PHASTER	300
14.10	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	303
	Spis Tabel.....	304
	Spis Wykresów.....	311
	Piśmiennictwo	312

Wykaz skrótów

%CV	Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
→	Następnie
AC	Schemat chemioterapii z udziałem doksorubicyny i cyklofosfamid
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARRs	Reakcje związane z podaniem (z ang. <i>Administration-Related Reactions</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	Pole pod krzywą stężenia leku w surowicy (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AUC ₀₋₂₁	Pole pod krzywą stężenia leku w surowicy w dniach 0-21 (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
C _{max}	Maksymalne stężenie leku w surowicy (z ang. <i>Maximum Serum Concentration</i>)
CTH	Chemioterapia
C _{trough}	Minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (z ang. <i>Serum Trough Concentration</i>)
CVC	Centralny cewnik żylny (z ang. <i>Central Venous Catheter</i>)
ddAC	Schemat chemioterapii z udziałem doksorubicyny i cyklofosfamid, typu <i>dose dense</i>
DDFS	Przeżycie wolne od wznowy uogólnionej (z ang. <i>Distant Disease-Free Survival</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DRFI	Czas do wznowy odległej (z ang. <i>Distant Recurrence-Free Interval</i>)
DXL	Docetaksel
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Badanie echokardiograficzne serca
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
DFS	Przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>
ER	Receptory estrogenowe

ESMO	European Society for Medical Oncology
FAERS	The FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FDC	Preparat złożony, zawierający leki do stosowania w stałych dawkach, tj. niezależnie od masy i powierzchni ciała (z ang. <i>Fixed-Dose Combination</i>)
FEC	5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GM	Średnia geometryczna (z ang. <i>Geometric Mean</i>)
GMR	Wskaźnik (iloraz) średnich geometrycznych (z ang. <i>Geometric Mean Ratio</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HCPQ	<i>Healthcare Professional Questionnaires</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
iDFS	Przeżycie wolne od choroby/wznowy inwazyjnej (z ang. <i>Invasive-Disease-Free Survival</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRRs	Reakcje związane z wlewem (z ang. <i>Infusion-Related Reactions</i>)
ISH	Badanie hybrydyzacji <i>in-situ</i> (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	Dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i>)
IV-P+H	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych
LVD	Dysfunkcja lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Dysfunction</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MedDRA	Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności regulacyjnych (z ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (z ang. <i>Multi-Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na.	Niemożliwe do oszacowania (z ang. <i>Not Assessable</i>)

NCI-CTCAE	<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
nd.	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy korzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NST	Rak piersi bez specjalnego typu (z ang. <i>No Special Type</i>), dawniej – inwazyjny rak przewodowy
NYHA	Skala oceny niewydolności serca Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathological Complete Response</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PgR	Receptory progesteronowe
PICC	Cewnik centralny wprowadzony obwodowo
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PP	Populacja <i>per-protocol</i>
PPQ	<i>Patient Preference Questionnaire</i>
PRAC	<i>The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PSUR	Okresowy raport oceny bezpieczeństwa (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PSUSA	Procedura oceny PSUR (z ang. <i>PSUR Single Assessment</i>)
PVC	Kaniulacja żył obwodowych (z ang. <i>Peripheral Venous Access</i>)
PXL	Paklitaksel
Q	Kwartyl
q3w	Co 3 tygodnie
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
rHuPH20	Ludzka rekombinowana hialuronidaza (z ang. <i>Recombinant Human Hyaluronidase</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)

RTH	Radioterapia
SABCS	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podskórze (z ang. <i>Subcutaneous</i>)
SC-FDC-PH	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (z ang. <i>System Organ Class</i>) MedDRA
TASQ	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i>
TASQ-IV	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire–Intravenous</i>
TASQ-SC	<i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire–Subcutaneous</i>
TCH	Docetaksel, karboplatyna i trastuzumab
T_{max}	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy
tpCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. <i>total pathological Complete Response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

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

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

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

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5

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

Do analizy klinicznej preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, w postaci do wstrzyknięć podskórnych włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

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

wznowy inwazyjnej lub wznowy odległej [wczesny rak piersi] / zdarzeń związanych z chorobą / progresji; całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi]; odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa); jakość życia. (2) Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne). (3) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; immunogenność. (4) Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa.

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

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania kliniczne i obserwacyjne, dane publikowane w serwisach URPL, EMA i FDA oraz zgłoszenia gromadzone w bazach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wyniki

Do przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono cztery badania pierwotne,

w których przeprowadzono porównawczą ocenę efektywności klinicznej, farmakokinetyki lub korzyści pozaklinicznych ze stosowania preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci SC, w terapii chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w tym 2 badania kliniczne z randomizacją (FeDeriCa i PHranceSCa) oraz dwa badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (Harding 2024 i PHASTER). Nie zidentyfikowano także opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających SC-FDC-PH pod względem któregośkolwiek z poszukiwanych punktów końcowych.

Badania z randomizacją (FeDeriCa, PHranceSCa)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, ekspozycji na podawane leki (farmakokinetyki) oraz dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania, pomiędzy terapią anty-HER2 nowym produktem złożonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC-FDC-PH) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+H): FeDeriCa (Jackisch 2024, Swain 2023, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) i PHranceSCa (O'Shaughnessy 2023, Swain 2023, O'Shaughnessy 2021, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112). W badaniach FeDeriCa i PHranceSCa uczestniczyły pacjentki z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego),

HER2-dodatniego raka piersi: przed rozpoczęciem leczenia systemowego (badanie FeDeriCa) lub po ukończeniu neoadiuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adiuwantowego (PHranceSCa).

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

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paktitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anty-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jak adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adiuwantowego anty-HER2: IV-P+H→SC-FDC-PH (grupa A) lub SC-FDC-PH→IV-P+H

(grupa B). Randomizowana faza *cross-over* trwała 6 cykli (skrzyżowanie grup następowało po ukończeniu 3 cykli), następnie terapia anty-HER2 w badaniu była kontynuowana w schemacie grup równoległych, drogą podania wybraną przez pacjentkę po fazie *cross-over* (nierandomizowana faza kontynuacji leczenia – do ukończenia 18 cykli terapii anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*). W obu badaniach pacjentki, które ukończyły leczenie anty-HER2 (planowo lub przedwcześnie) rozpoczynały udział w fazie obserwacji po ukończeniu badania, trwającej co najmniej 3 lata (3 lata od ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę w badaniu FeDeriCa, 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki w badaniu FeDeriCa).

Skuteczność analizowanego leczenia anty-HER2 w fazie neoadiuwantowej (całkowita odpowiedź patologiczna [pCR], odpowiedź kliniczna) oceniono wyłącznie w badaniu FeDeriCa. Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, pozwalające ocenić długoterminową skuteczność całego leczenia anty-HER2, z uwzględnieniem fazy neoadiuwantowej i adiuwantowej, oceniono w obu badaniach z randomizacją włączonych do przeglądu (w obu badaniach przeżycie bez wznowy inwazyjnej [iDFS], czas do wznowy odległej [DRFI] i przeżycie całkowite [OS] oraz przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą [EFS] wyłącznie w badaniu FeDeriCa). Niemniej, z uwagi na zastosowany w badaniu PHranceSCa schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH *versus* IV-P+H pod względem wyników długoterminowych było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa. Bezpieczeństwo oceniono w obu badaniach z randomizacją (FeDeriCa – bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (AEs kardiologiczne);

PHranceSCa – bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym, z podziałem na fazę *cross-over* i nierandomizowany etap kontynuacji leczenia). Ponadto w badaniu FeDeriCa porównano SC-FDC-PH do IV-P+H pod względem profilu farmakokinetycznego (po 7 cyklu leczenia systemowego – przedoperacyjnie oraz po 12 cyklu – adiuwant), a w badaniu PHranceSCa przeprowadzono szczegółową ocenę potencjalnych korzyści pozaklinicznych związanych z nową, ocenianą postacią i drogą podania terapii anty-HER2 (SC-FDC-PH) względem postaci standardowej (IV-P+H). Wobec znacznej heterogeniczności schematów badawczych i definicji punktów końcowych wyniki włączonych badań RCT nie zostały poddane ilościowej metaanalizie.

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) (badanie FeDeriCa)

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

W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem kilku najmniejszych subpopulacji, obejmujących 1–5% pacjentek, w których oszacowania RR były mało precyzyjne (szerokie przedziały ufności) oraz dwóch więk-

szych podgrup (w obu przypadkach obejmujących 21% populacji ITT): chorych z otyłością ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) i pacjentek rasy azjatyckiej. U chorych z otyłością pCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 63% chorych w grupie IV-P+H; RR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08). W podgrupie chorych rasy azjatyckiej pCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 48% chorych w grupie IV-P+H; RR = 1,26 (95% CI: 0,89; 1,80).

Odpowiedź kliniczna (badanie FeDeriCa)

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

Skuteczność długoterminowa (badania FeDeriCa i PHranceSCa)

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, w grupie SC-FDC-PH obserwowano porównywalne, nieróżniące się w sposób statystycznie istotny od wyników w grupie IV-P+H:

- przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS): 11,1% vs 9,6%; HR = 1,20 (95% CI: 0,68; 2,11), p = 0,5216; 4 lata bez zdarzenia: 88,5% (95% CI: 84,3%; 92,7%) vs 89,5% (95% CI: 85,4%; 93,6%);
- iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,15 (0,68; 1,97), p = 0,5992; 4 lata bez zdarzenia: 87,64% (83,35%; 91,93%) vs 88,27% (84,01%; 92,53%);
- przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS): 12,9% vs 11,5%; HR =

1,20 (95% CI: 0,72; 1,98), p = 0,4844; 4 lata bez zdarzenia: 86,6% (95% CI: 82,2%; 90,9%) vs 88,5% (95% CI: 84,4%; 92,5%);

- EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,16 (0,71; 1,88), p = 0,5474; 4 lata bez zdarzenia: 85,75% (81,31%; 90,18%) vs 87,22% (83,02%; 91,43%);
- czas do wznowy odległej (DRFI): 7,7% vs 7,1%; HR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24), p = 0,6291; 4 lata bez zdarzenia: 91,9% (95% CI: 88,4%; 95,4%) vs 92,5% (95% CI: 89,2%; 95,8%);
- przeżycie całkowite (OS): 5,6% vs 4,8%; HR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,72), p = 0,5609; 4 lata bez zdarzenia: 94,1% (95% CI: 91,1%; 97,1%) vs 95,5% (95% CI: 92,9%; 98,1%).

W badaniu PHranceSCa iDFS, iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu, DRFI i OS były porównywalne w ramionach badania wyznaczonych wylosowaną sekwencją terapii w fazie *cross-over* (IV-P+H → SC-FDC-PH lub SC-FDC-PH → IV-P+H).

Farmakokinetyka (badanie FeDeriCa)

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

SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PH obserwowano niższe niż w grupie IV-P+H średnie maksymalnych stężeń (C_{max}) pertuzumabu i trastuzumabu, przy dłuższym czasie do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T_{max}). W konsekwencji ekspozycja na stosowane leki anty-HER2 po podaniu obu postaci terapii była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów AUC₀₋₂₁.

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

W eksploracyjnej ocenie farmakokinetycznej w fazie adiuwantowej GMR pertuzumabu w surowicy w cyklu 12 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,25 (90% CI: 1,17; 1,33), a C_{trough} trastuzumabu – 1,39 (90% CI: 1,29; 1,50). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR również były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin* dla I-rzędowego punktu końcowego), co potwierdza, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

Analiza główna – leczenie neoadiuwantowe (Tan 2021)

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

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

Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego. Zdarzenia

niepożądane doprowadziły do wycofania leczenia w badaniu FeDeriCa u 2,4% chorych w grupie SC-FDC-PH i u 2,8% chorych w grupie IV-P+H; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadiuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PH ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+H (różnice istotne statystycznie): 87,5% vs 78,0%; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25); NNT = 11 (95% CI: 6; 267) w przypadku obu leków cytotoksycznych. Z kolei leczenie IV-P+H, w porównaniu z terapią SC-FDC-PH, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84). Odsetek chorych niewymagających opóźnienia podania terapii anty-HER2 był liczbowo wyższy w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H: 70,4% niewymagających opóźnienia podania pertuzumabu i trastuzumabu w postaci FDC SC vs 68,0% niewymagających opóźnienia wlewu pertuzumabu IV i 66,3% niewymagających opóźnienia wlewu trastuzumabu IV.

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

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

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

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

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

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

mógł mieć związek z leczeniem (w okresie leczenia adiuwantowego, w grupie leczonej dożylnie).

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

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

Analiza długoterminowa – leczenie adiuwantowe, ogółem, obserwacja po zakończeniu leczenia (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W obserwacji długoterminowej, o medianie >51 miesięcy (51,2 w grupie SC-FDC-PH i 51,4 mies. w grupie IV-P+H), nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu złożonego. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich w okresie obejmującym leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe, było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (odpowiednio 100% vs 99,6%; 53,2% vs 59,1% i 19,8% vs 20,6%). Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do AEs prowadzących do zgonu, wycofania leku, wycofania terapii anty-HER2 lub chemioterapii. U chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)]. Częstość innych AEs podlegających predefiniowanej ocenie w badaniu FeDeriCa była zbliżona w porównywanych grupach.

Bezpieczeństwo kardiologiczne W obserwacji długoterminowej nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego stosowania ocenianego produktu złożonego. Analiza długoterminowa nie wykazała także istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pierwszo-, jak i drugorzędowego zdarzenia kardiologicznego pomiędzy porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 w fazie adiuwantowej leczenia (odpowiednio 0,8% vs 0,4% i 3,2% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H) i w okre-

sie obserwacji po zakończeniu leczenia (odpowiednio 0% vs 0,4% i 4,0% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA Zgodnie z analizą długoterminową, w łącznym okresie leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H było zbliżone: 19,8% vs 20,6%; RR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36). Jako SAE u chorych leczonych SC-FDC-PH najczęściej zgłaszano gorączkę neutropeniczną (3,6% vs 4,0% w grupie kontrolnej), niewydolność serca (1,6% vs 2,4%) i posocznicę z neutropenią (1,2% vs 0,4%). Żadna z różnic w prawdopodobieństwie SAEs pomiędzy porównywanymi grupami nie była statystycznie istotna.

Reakcje związane z podaniem W analizie długoterminowej, obejmującej łącznie etap leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego, obserwowano istotnie niższe ryzyko reakcji systemowych związanych z wlewem lub wstrzyknięciem i uznanych za związane z leczeniem anty-HER2, w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą kontrolną: 0,4% vs 11,1%; RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,26); NNT = 10 (95% CI: 7; 15). Poważne AEs (w stopniu ≥ 3) zaliczone do tej kategorii występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Reakcje w miejscu wkłucia obserwowano istotnie statystycznie częściej u pacjentek leczonych SC-FDC-PH, w porównaniu z leczonymi IV-P+H: 14,9% vs 0,4%; RR = 37,60 (95% CI: 5,20; 271,90); NNH = 7 (95% CI: 6; 10). Były to jednak wyłącznie reakcje w 1 lub 2 stopniu nasilenia (nie obserwowano żadnej poważnej reakcji w miejscu wkłucia, w żadnej z grup).

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

Analiza główna – faza randomizowana i faza kontynuacji leczenia (O’Shaughnessy 2021)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W fazie *cross-over* badania profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia IV-P+H. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PH: 36,3% vs 18,8%; RR = 1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH = 6 (95% CI: 4; 13). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u $\geq 5\%$ pacjentek) były popromienne uszkodzenie skóry, reakcja w miejscu wkłucia, biegunka, zmęczenie i uderzenia gorąca. Spośród wymienionych tylko reakcja w miejscu wkłucia występowała istotnie statystycznie częściej w fazach leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu z fazami IV-P+H, zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6; odpowiednio 30% vs 0% [RR = 49,00 (95% CI: 3,03; 792,17); NNH = 4 (95% CI: 3; 6)] i 15% vs 0% [RR = 25,00 (95% CI: 1,51; 415,20); NNH = 7 (95% CI: 5; 15)]. Istotnie częściej w czasie leczenia SC-FDC-PH występowały reakcje związane z podaniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 23,8% vs 5,6%; RR = 4,22 (95% CI: 2,11; 8,44); NNH = 6 (95% CI: 4; 10). Nie odnotowano natomiast wystąpienia reakcji związanych z podaniem w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. W okresie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej niż w fazie IV-P+H występowały także reakcje miejscowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem: 22,5% vs 0,6%; RR = 36,00 (95% CI: 5,00; 259,41); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Istotnie rzadziej

w cyklach SC-FDC-PH, w porównaniu do cykli IV-P+H, obserwowano natomiast zdarzenia płucne związane z podaniem: 6,9% vs 15,6%; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,86); NNT = 12 (95% CI: 7; 53). Pozostałe oceniane kategorie AEs, w tym większość zdarzeń podlegających monitorowaniu z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem (poza opisanymi wyżej reakcjami związanymi z podaniem), jak również AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, występowały ze zbliżoną częstością w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H lub nie występowały wcale. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły; żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adiuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adiuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+H. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PH stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+H. Nie odnotowano żadnych zgonów.

Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego W fazie *cross-over* nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, a ryzyko wystąpienia spadku frakcji wyrzutowej serca (o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej $<50\%$) nie różniło się istotnie pomiędzy okresami leczenia SC-

FDC-PH i IV-P+H. W fazie kontynuacji leczenia adiuwantowego nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, ani spadku frakcji wyrzutowej serca u leczonych chorych.

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

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

Opóźnienie podania leków anty-HER2 W fazie *cross-over* opóźnienie podania leków anty-HER2 odnotowywano ze zbliżoną częstością w cyklach SC-FDC-PH oraz w cyklach IV-P+H.

W etapie kontynuacji leczenia nieco częściej (12,4% vs 9,5%) opóźniano podanie SC-FDC-PH w porównaniu do IV-P+H.

Analiza długoterminowa – aktualizacja oceny w fazie kontynuacji leczenia (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W analizie długoterminowej profil bezpieczeństwa terapii SC-FDC-PH w fazie kontynuacji leczenia był generalnie spójny z profilem bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w postaci standardowej (IV-P+H), z wyjątkiem wyższej częstości reakcji związanych z podaniem (11,6% vs 4,8%), z których wszystkie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2) i większość wystąpiła w miejscu wkłucia (9,4% – reakcje w miejscu wkłucia; 1,4% – reakcje systemowe związane z wstrzyknięciem). Ponadto w grupie kontynuującej leczenie postacią SC-FDC-PH rzadziej notowano zdarzenia płucne związane z podaniem (9,9% vs 23,8%); wszystkie zdarzenia płucne związane z podaniem wystąpiły w stopniu nasilenia 1 lub 2. Nie wystąpiły żadne nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa.

Ciężkie zdarzenia niepożądane W fazie kontynuacji leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 4 (2,9%) pacjentek, na 138 chorych kontynuujących leczenie anty-HER2 produktem złożonym SC-FDC-PH. Żadne z odnotowanych SAEs nie było związane z leczeniem.

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane Według danych z analizy długoterminowej, częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H: 47,6% vs 34,1%. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, świąd

i zmęczenie, a w grupie IV-P+H – biegunkę, wysypkę, ból głowy, ból stawu, bóle kostne, bóle kończyn i mięśnioból.

Ocena drogi podania terapii anty-HER2 (badanie PHranceSCa)

Ocena drogi podania przez pacjentki

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

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

Jakość życia (TASQ) W 4 na 5 ocenianych domen kwestionariusza TASQ – zadowolenia z leczenia,

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

FDC-PH niż w związku z podaniem IV-P+H. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do etapu podawania IV-P+H pacjentki istotnie częściej deklarowały, że uzyskują „dużo” [RR = 13,75 (95% CI: 5,10; 37,04); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] lub „trochę” czasu na inne aktywności [RR = 14,00 (95% CI: 4,43; 44,24) ; NNT = 5 (95% CI: 4; 6)]. W odpowiedzi na pytanie 11 TASQ w obu okresach leczenia większość pacjentek wskazywała jako preferowaną drogę SC (dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę SC jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H). Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

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

Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

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

datkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia Większość personelu medycznego, podającego terapię anty-HER2 pacjentkom włączonym do badania w gabinecie zabiegowym odpowiedziało zdecydowanie twierdząco/twierdząco („zdecydowanie zgadzam się” + „zgadzam się”) na pytania o możliwość przyjmowania terapii poza pokojem wlewów (22,6% + 21,4%), możliwość bardziej elastycznego planowania leczenia (45,3% + 28,3%), przyjmowania większej liczby chorych poza pokojem wlewów (37,1% + 37,1%), prawdopodobne skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w pokoju wlewów (35,2% + 35,2%), możliwość poświęcenia więcej czasu na kształcenie i rozwój (31,4% + 21,4%) oraz na zadania administracyjne dotyczące chorych (30,2% + 20,1%), możliwość spędzania mniej czasu w ośrodku przez pacjentki (60,4% + 25,2%) – w przypadku zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PH (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH umożliwiłoby przydzielenie personelu do innych jednostek szpitala (większość odpowiedzi neutralnych). Profesjonaliści medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w większości zdecydowanie potwierdzili, że w przypadku zastąpienia wszystkich podań SC-FDC-PH podaniami IV-P+H zwiększeniu uległaby dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece (50,6% + 28,8%), czynności związane z podawaniem leków zajmowałyby mniej czasu (46,3% +

26,3%), dzięki postaci gotowej do podania możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu (56,3% + 23,1%) i ograniczenie marnowania leków (55,0% + 21,9%), a dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu wymagałoby mniej miejsca w aptece (48,1% + 24,4%); ponadto ograniczone zostałyby procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu (48,8% + 31,3%). Respondenci w większości (48,8% + 31,3%) zdecydowanie zgadzali się również ze stwierdzeniem, że postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność

W ocenie zdecydowanej większości personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym postacią terapii pertuzumab + trastuzumab najwygodniejszą dla pacjentki (86,8%), najlepszą z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w ośrodku (79,2%), zajmującą najmniej czasu od rozpoczęcia do zakończenia podania (95,6%), wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (86,2%) oraz preferowaną przez pacjentki (77,4%) była terapia SC-FDC-PH. Także pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PH jako zajmującą najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (ocena z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku; 87,5%) oraz wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (takich jak czas pracy pielęgniarki czy koszty placówki) w związku z przygotowaniem i podaniem leku (86,9%).

Rekomendowana droga podania W odpowiedzi na pytanie „Jak często w przyszłości polecał-

byś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?” większość (67,3%) profesjonalistów medycznych wskazała odpowiedź „zawsze”.

Badania obserwacyjne (*Harding 2024*, PHASTER)

Zidentyfikowano 2 badania oceniające potencjalne korzyści i ryzyka z zastąpienia preparatów dożylnych pertuzumabu i trastuzumabu preparatem złożonym do podań podskórnych: *Harding 2024* i PHASTER (publikacja *Munzone 2023*).

Badanie *Harding 2024*, przeprowadzono w jednym ośrodku w Wielkiej Brytanii, a badanie PHASTER – w 3 ośrodkach we Włoszech. Populacja obu badań obejmowała zarówno chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (kwalifikowane do leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego z uwagi na wysokie ryzyko wznowy), jak i pacjentki z chorobą uogólnioną. W badaniu *Harding 2024* dokonano porównania terapii zastosowanych w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH w całej analizowanej kohorcie (N = 96). W badaniu PHASTER porównano równoległe kohorty leczone SC-FDC-PH lub IV-P+H (N = 28 vs 21), a dodatkowo dokonano oceny preferencji w podgrupie chorych leczonych w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH (N = 27).

We włączonych badaniach obserwacyjnych oceniano bezpieczeństwo leczenia SC-FDC-PH (*Harding 2024*) oraz korzyści pozakliniczne (w obu badaniach). W badaniu *Harding 2024* oceny dokonywano, w zależności od punktu końcowego, w horyzoncie czasowym pojedynczego podania terapii anty-HER2 do 6 miesięcy, a w badaniu PHASTER – od pojedynczego podania do roku leczenia, obejmującego średnio 14 cykli leczenia anty-HER2.

W ocenie jakości badania otrzymały ocenę wysoką (8/9 – badanie *Harding 2024*) lub średnią (5/9 – badanie PHASTER) w skali NOS dla badań kohortowych.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania SC-FDC-PH w rzeczywistej praktyce klinicznej raportowano w 1 badaniu obserwacyjnym (*Harding 2024*). W okresie raportowania nie odnotowano żadnych niepożądanych reakcji związanych z podaniem SC-FDC-PH.

Ocena drogi podania

Ocena z perspektywy pacjentek

Preferowana droga podania terapii anty-HER2

W badaniu PHASTER oceny preferencji względem drogi podania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem dokonano w subpopulacji chorych, które przed terapią przy użyciu produktu złożonego do podań podskórnych (SC-FDC-PH) przechodziły również leczenie skojarzone preparatami dożylnymi (IV-P+H) przed włączeniem do badania. Pacjentki poproszono o ocenę stopnia własnej preferencji wobec terapii SC-FDC-PH względem IV-P+H na skali od 1 (brak preferencji postaci SC-FDC-PH) do 5 (bardzo silna preferencja postaci SC-FDC-PH). Średnia ocena uzyskana w badanej populacji wyniosła 4,6 (na maksymalne 5) punktu. Jest to wynik wskazujący na wyrażenie bardzo silnej lub silnej preferencji wobec postaci SC-FDC-PH.

Ocena pobytu w szpitalu W badaniu PHASTER pacjentki oceniały, za pomocą kwestionariusza, wyróżnione aspekty pobytu na oddziale w skali od 1 (nieodpowiednie) do 5 (wysoko odpowiednie). W obu grupach pacjentki uzyskały, w swojej ocenie, adekwatne wsparcie od personelu

medycznego (odpowiednio 4,4 i 4,8 pkt; MD = -0,4 pkt), natomiast umiarkowanie pozytywnie oceniona została adekwatność czasu oczekiwania pomiędzy aktywnościami oraz całkowitego czasu spędzonego na oddziale (odpowiednio 2,8 vs 3,4 i 2,6 vs 3,1 pkt; MD = -0,5 i -0,6 pkt). Największa różnica, na niekorzyść doświadczeń grupy SC-FDC-PH, wystąpiła w ocenie poziomu organizacji na oddziale: 3,3 vs 4,1; MD = -0,8.

Ocena z perspektywy społecznej

Koszty pośrednie (społeczne) Z oszacowań przeprowadzonych w ramach badania PHASTER wynika, że skrócenie średniego czasu poświęcanego na przyjęcie cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu terapii w postaci SC-FDC-PH zamiast IV-P+H przekłada się na zmniejszenie kosztów utraconej produktywności pacjentek i opiekunów o średnio 213 € na jedną pracującą pacjentkę i o 240 € na jednego pracującego opiekuna. Rocznie zastąpienie terapii IV-P+H przez SC-FDC-PH generuje oszczędności z perspektywy społecznej w kwocie 4854 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności pacjentek i 4656 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności opiekunów – łącznie 9510 € w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek.

Ocena z perspektywy świadczeniodawcy

Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*) W badaniu *Harding 2024* zmiana postaci stosowanej w ośrodku terapii anty-HER2 z preparatów dożylnych na SC-FDC-PH prowadziła do zaoszczędzenia 4,5 godziny na każdym pierwszym podaniu terapii pertuzumabem z trastuzumabem oraz 1,75 godziny na każdym kolejnym podaniu tej terapii. W półrocznym okresie raportowania zastąpienie leczenia skojarzonego IV-P+H podawaniem SC-FDC-PH u 96 chorych na HER2-dodatniego

raka piersi pozwoliło na zaoszczędzenie łącznie 3062 godzin przeznaczanych na aseptyczne przygotowywanie leku do podania oraz 6764 godzin zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium. Ponadto odnotowano zmniejszenie liczby dni, w których przekroczono maksymalną przepustowość pododdziału aseptycznego: przed zmianą stosowanej formułacji, na 55 dni działania oddziału odnotowano 9 dni, w których maksymalną przepustowość przekroczono o >100% i 10 dni przekroczenia maksymalnej przepustowości o >90%; po zmianie postaci terapii z IV-P+H na SC-FDC-PH, na 21 dni działania oddziału wystąpił tylko 1 dzień, w którym maksymalna przepustowość została przekroczona o >90%.

Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) W badaniu PHASTER łączny czas trwania „ścieżki pacjenta”, z uwzględnieniem etapów aktywnych i okresów oczekiwania, wyniósł średnio 4 godziny i 26 minut w grupie SC-FDC-PH i 5 godzin i 25 minut w grupie IV-P+H, co oznacza 59 minut (-18%) zaoszczędzonych przy podaniu pojedynczego cyklu terapii anty-HER2 dzięki zastosowaniu produktu złożonego. Opisana różnica wynikała przede wszystkim z krótszego w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą IV-P+H, czasu podawania leków i następującej po podaniu obserwacji: odpowiednio 13 minut vs 1 godzina i 42 minuty, co oznacza oszczędność 1 godziny i 29 min (- 87%) na każdym cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu produktu złożonego do podań podskórnych.

Czas pracy personelu medycznego W badaniu PHASTER średni czas poświęcony przez pielęgniarkę na podanie leku był w przypadku terapii SC-FDC-PH o prawie połowę krótszy od czasu trwania tej czynności w grupie IV-P+H: odpowiednio 13 vs 25 minut, czyli średnio o 12 minut

(-48%) krócej w grupie SC-FDC-PH w każdym cyklu. Przygotowanie leku do podania przez farmaceutę trwało o 5 minut krócej w przypadku zastosowania postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do postaci IV-P+H (odpowiednio 2 vs 7 minut dla pojedynczego podania), przy zbliżonym czasie trwania pozostałych działań. Ogółem leczenie przy zastosowaniu produktu złożonego (SC-FDC-PH) związane było z krótszym czasem pracy personelu niż przy zastosowaniu produktów dożylnych (IV-P+H), o średnio 17,3 minuty (odpowiednio 51,6 minuty vs 68,9 minuty; -25%).

Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala

W badaniu PHASTER łączny średni koszt bezpośredni podania podwójnej blokady HER2 pacjentce z rakiem piersi w badaniu PHASTER oszacowano na 41,6 € w grupie SC-FDC-PH i na 167,6 € w grupie IV-P+H. Różnica ta oznacza, że na każdym podaniu terapii anty-HER2 produktem skojarzonym do podań podskórnych zamiast preparatami dożylnymi szpital oszczędza średnio 125,95 €. Największa oszczędność uzyskiwana jest w kategorii kosztów ogólnych, związanych z czasem zajmowania przez chorych stanowiska do podawania leków: 85,6 € na każde podanie. Przy tym w grupie SC-FDC-PH wykorzystanie cewnika naczyniowego odnotowano w przypadku 7% pacjentek (vs 100% pacjentek wymagających wszczęcia cewnika w grupie leczonej dożylnie).

Odzyskiwalna wydajność szpitala

Jak oszacowano w badaniu PHASTER, w przypadku podawania chorym na raka piersi podwójnej blokady HER2 w postaci SC-FDC-PH vs IV-P+H zamiast IV-P+H, uwolniony w każdym cyklu czas dostępności stanowiska do podawania leków (średnio 1 godzina i 29 minut) w całej leczonej populacji pacjentek (N = 53 w 3 ośrodkach uczestniczących w badaniu) przekłada się na przeciętnie

1100 dodatkowych godzin dostępności foteli zabiegowych. W zakładanej, rocznej populacji chorych, zaoszczędzone w ten sposób zasoby dają możliwość podania dodatkowych 532 terapii onkologicznych.

Wnioski

Prowadzenie terapii skojarzonej anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi jest formą leczenia preferowaną przez pacjentki, bardziej komfortową zarówno dla chorych, jak i dla personelu medycznego oraz pozwalającą na uzyskanie znaczących oszczędności czasu pracy w procesie przygotowywania i podawania leku, w porównaniu ze stosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci pertuzumabu (dostępnego wyłącznie w postaci do wlewów dożylnych) i trastuzumabu. Wymienione korzyści uzyskiwane są przy nie pogorszonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. Różnice w profilu zdarzeń niepożądanych dotyczą głównie reakcji związanych z podaniem – postać do wstrzyknięć podskórnych rzadziej niż wlewy dożylne powoduje ogólnoustrojowe reakcje związane z podaniem, kosztem zwiększonego ryzyka reakcji miejscowych. Wykazano, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab uzyskiwana w terapii z zastosowaniem wnioskowanego produktu złożonego jest co najmniej równoważna do obserwowanej przy zastosowaniu preparatów dożylnych, w związku z czym dowiedziona efektywność kliniczna i praktyczna aktualnie stosowanych postaci tych leków może być ekstrapolowana na wszystkie wskazania, w których zostały zarejestrowane.

Dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi. Nie wyczerpuje to jednak zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczności minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi. Do niezaspokojonych potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego w Polsce należy ponadto ograniczona dostępność świadczeń, w tym zbyt długi czas oczekiwania na leczenie, związane z niedoborami i zbyt dużym obciążeniem dostępnego personelu medycznego. Podskórna droga podawania leków przeciwnowotworowych stanowi rozwiązanie umożliwiające ograniczenie obciążenia związanego z terapią, zarówno z perspektywy chorych i ich opiekunów, jak i świadczeniodawców. Zmniejszone obciążenie ośrodków świadczących usługi lecznicze otwiera z kolei drogę do zwiększenia dostępności świadczeń zdrowotnych. Refundacja produktu leczniczego Phesgo®, obok postaci dożylnej, ułatwi specjalistom indywidualizację i optymalizację terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przy bardziej efektywnym zużyciu zasobów medycznych i niemiedycznych.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

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

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

2 Metodyka

Analizę kliniczną wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożyw-

czego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również doniesienia z konferencji i kongresów następujących towarzystw naukowych (przeszukiwano doniesienia z lat 2019–2025 r., wyszukiwanie aktualne na dzień 3 marca 2025 r.):

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

oraz serwis internetowy producenta wnioskowanego leku, udostępniający materiały konferencyjne:

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

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

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

* w załączniku zamieszczono strategię zawierającą dodatkowo automatyczne rozwinięcie wpisywanych haseł wpisywanych w bazę PubMed, dokonywane przez algorytm przypisywania haseł MeSH i synonimów

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do 3 marca 2025 roku.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2025*). Przyjęte kryteria selekcji publikacji (schemat PICOS), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Kobiety lub mężczyźni z rozpoznaniem inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi: - wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi, z wysokim ryzykiem wznowy - zaawansowanego raka piersi, tj. raka uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania; wcześniej nieleczzonego	- wczesny HER2-dodatni rak piersi bez obecności czynników wysokiego ryzyka wznowy (takich jak pierwotna nieoperacyjność guza, zajęte węzły chłonne, ujemny stan receptorów hormonalnych), stanowiących wskazania do zastosowania skojarzonej terapii pertuzumabem i trastuzumabem - zaawansowany HER2-dodatni rak piersi, w progresji po pierwszej lub kolejnych liniach leczenia systemowego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie preparatu złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: - w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadiuwantową [wczesny rak piersi]* - w skojarzeniu z docetakselem [zaawansowany rak piersi]	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Phesgo
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, podawanymi w formie odrębnych preparatów: - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania dożylnego - pertuzumab do podawania dożylnego + trastuzumab do podawania podskórnego w skojarzeniach z chemioterapią analogicznie do zdefiniowanych dla interwencji	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL Perjeta i/lub ChPL Herceptin
Punkty końcowe /Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- Skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite / śmiertelność - przeżycie wolne od (lub czas do): - wznowy lub wznowy inwazyjnej lub wznowy odległej [wczesny rak piersi] - zdarzeń związanych z chorobą - progresji - całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [wczesny rak piersi] - odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa) - jakość życia	Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania). Nie uwzględniano wyników wstępnych, tj. analiz śródkresowych, jeżeli były dostępne wyniki analizy głównej z danego badania. Nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkových wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancje czynne) • Bezpieczeństwo: - o zdarzenia niepożądane - o immunogenność • Ocena drogi podania: korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentek, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym – pragmatyczne) • badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji (w tym – pragmatyczne) • badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (w tym badania oparte na rejestrach) [ocena efektywności praktycznej] • badania kliniczne bez grupy kontrolnej [wyłącznie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa]	• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) • opisy przypadków • analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) • opracowania wtórne**

* zgodnie z ChPL Phesgo w przypadku zastosowania pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi leczenie pertuzumabem + trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, bez skojarzenia z chemioterapią, do 18 cykli terapii anty-HER2 łącznie; wniosek o refundację leku Phesgo obejmuje tylko cykle podawane przedoperacyjnie (neoadiuwant), odpowiednio do obecnego zakresu refundacji terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu wczesnego raka piersi (MZ 18/12/2024); z uwagi na specyfikę problemu decyzyjnego (ocena nowej postaci leku i związane z tym, przewidywane ograniczenie programu badań klinicznych do wybranych wskazań) za zasadne uznano poszerzenie definicji interwencji w przeglądzie systematycznym o terapię adiuwantową; szczegółowo przyjęte kryteria włączenia uzasadniono w APD (APD Phesgo 2025);

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

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- *Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia produktem skojarzonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań SC, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę wyników oraz ich syntezę (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne (w tym oparte na rejestrach), a także analizy postmarketin-gowe (o ile były dostępne). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. W ocenie jakości badań z randomizacją (RCT) uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w RCT za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (*Wells 2015*). Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie wyników dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH (ang. *number needed to treat/ number needed to harm*). Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dla różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników ciągłych szacowano różnice średnich względem wartości wyjściowych (MD – ang. *mean difference*). Wyniki typu czas do zdarzenia porównywano za pomocą hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa w zakresie metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe i zasadne, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*).

Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonywano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie 49 rekordów odnoszących się do opracowań wtórnych, które analizowano w postaci tytułów i streszczeń. Do etapu selekcji pełnych tekstów zakwalifikowano 8 prac, z których żadna nie spełniła kryteriów włączenia. Lista publikacji wykluczonych z przeglądu opracowań wtórnych w wyniku analizy pełnego tekstu dostępna jest w załączniku.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

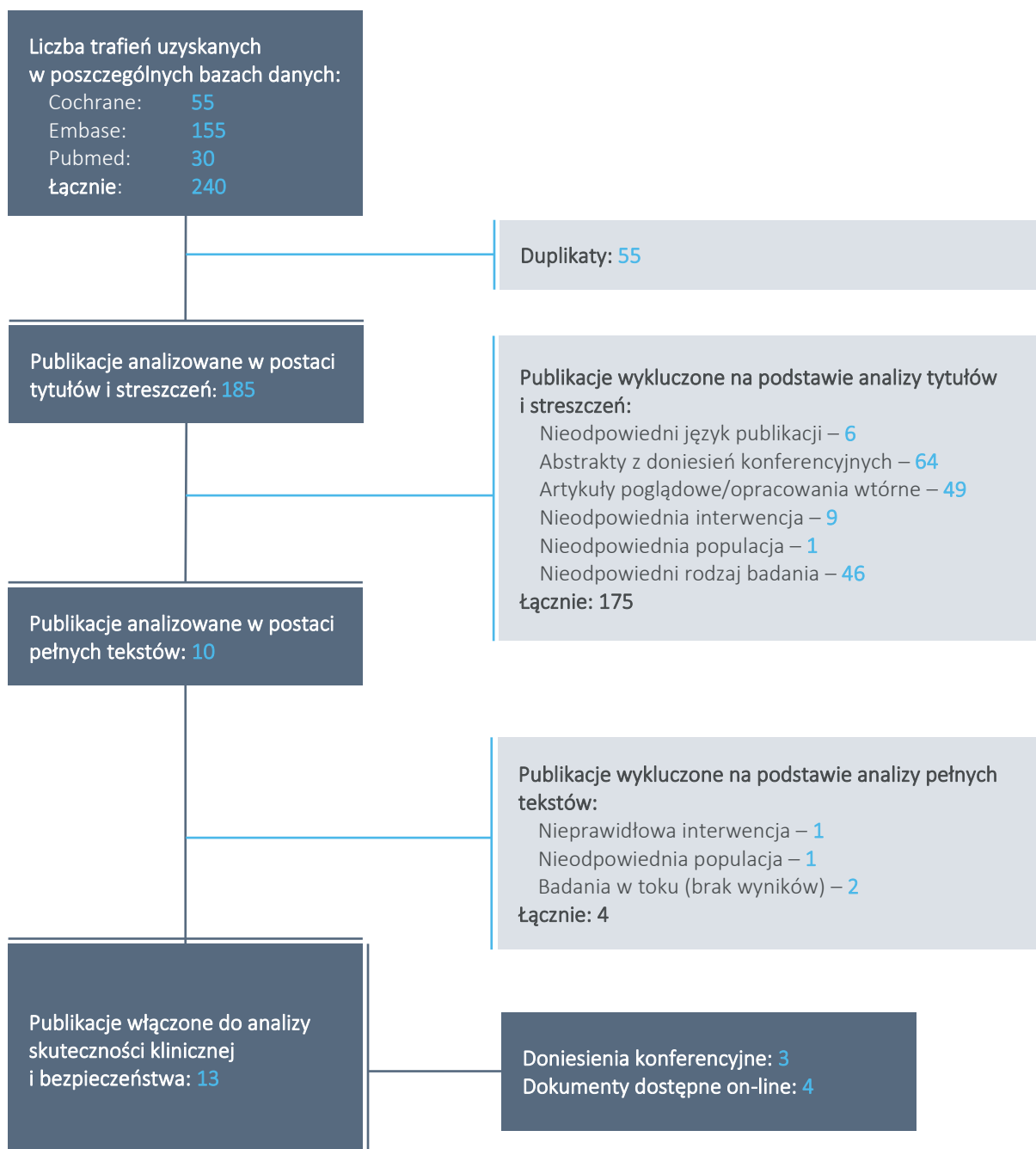
W wyniku wyszukiwania w 3 bazach bibliograficznych, wykonanego z datą odcięcia 3 marca 2025 r., uzyskano łącznie 240 trafień: 30 w Pubmed, 155 w Embase i 55 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 55 duplikatów. Analiza tytułów i streszczeń objęła 185 pozycji literaturowych, spośród których 175 wykluczono na tym etapie – 6 odnosiło się do publikacji w innym języku niż polski i angielski, 64 stanowiły doniesienia konferencyjne, 49 prezentowało opracowania wtórne, 46 opisywało badania pierwotne innego rodzaju niż poszukiwane, w 9 przedmiot oceny stanowiła interwencja inna niż zdefiniowana, a w 1 – nieodpowiednia populacja chorych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 10 artykułów, spośród których 4 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wśród wykluczonych, 1 praca nie spełniła kryteriów zdefiniowanych dla ocenianej interwencji, w 1 publikacji oceniano nieodpowiednią populację, a 2 prezentowały założenia protokołów badań w toku (nie posiadające jeszcze opublikowanych wyników). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

Pozostałe 6 artykułów pełnotekstowych zostało włączonych do analizy własnej. Do przeglądu włączono ponadto, zidentyfikowane w odrębnych przeglądach materiałów konferencyjnych i rejestrów badań klinicznych, 3 doniesienia konferencyjne i 4 rekordy badań w rejestrach badań klinicznych. Ogółem, do przeglądu własnego włączono 13 prac źródłowych (6 artykułów pełnotekstowych, 3 doniesienie konferencyjne prezentujące nowe dane z badań opublikowanych oraz 4 rekordy z rejestrów badań klinicznych, zawierające dodatkowe dane z badań opublikowanych).

Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej, za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.



Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prezentowały wyniki następujących 4 badań pierwotnych:

- badania z randomizacją – 2:
 - badanie FeDeriCa: *Tan 2021* (publikacja główna z suplementem i protokołem badania w załączeniu), *Wang 2021* (publikacja dodatkowa), *Im 2021* (poster konferencyjny), *Jac-kisch 2024* (abstrakt konferencyjny + poster), *EU-CTR 2017-004897-32* (rekord z rejestru EU-CTR), *NCT03493854* (rekord z rejestru *clinicaltrials.gov*) oraz *Swain 2023* (publikacja z łącznej analizy pierwotnych danych z badań, w których stosowano pertuzumab w połączeniu z trastuzumabem);
 - badanie PHranceSCa: *O'Shaughnessy 2021* (publikacja główna z suplementami), *O'Shaughnessy 2023* (abstrakt konferencyjny + poster), *EU-CTR 2018-002153-30* (rekord z rejestru EU-CTR), *NCT03674112* (rekord z rejestru *clinicaltrials.gov*) oraz *Swain 2023* (publikacja z łącznej analizy pierwotnych danych z badań, w których stosowano pertuzumab w połączeniu z trastuzumabem);
- badania obserwacyjne – 2: *Harding 2024*, PHASTER (publikacja *Munzone 2023*).

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

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 2 badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w populacji chorych na wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi, w których porównywano terapię anty-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (H) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych (IV-P+H): FeDeriCa (*Jackisch 2024, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*) i PHranceSCa (*O’Shaughnessy 2023, O’Shaughnessy 2021, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*); ponadto włączono publikację *Swain 2023*, która prezentowała dodatkowe dane z analizy reakcji anafilaksji i nadwrażliwości z obu wspomnianych prób klinicznych. Ocena przeprowadzona we włączonych badaniach obejmowała skuteczność kliniczną (FeDeriCa i PHranceSCa), bezpieczeństwo (FeDeriCa i PHranceSCa), profil farmakokinetyczny (FeDeriCa) oraz ocenę drogi podania porównywanych terapii z perspektywy pacjentek i personelu medycznego (PHranceSCa). W przypadku obu włączonych badań dostępne były ponadto protokoły i plany analiz statystycznych (opublikowane w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: *NCT03493854, NCT03674112*).

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

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anty-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2,

jako adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). Dostępne dane z badania FeDeriCa, uwzględnione w przeglądzie systematycznym, obejmują:

- 1) wyniki analizy głównej, dotyczącej wyłącznie etapu leczenia neoadiuwantowego i operacyjnego – analiza przeprowadzona po ukończeniu leczenia chirurgicznego przez wszystkie pacjentki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r.; opisane w publikacji pełnotekstowej *Tan 2021*);
- 2) wyniki pogłębionej analizy farmakokinetycznej, w tym eksploracyjnej analizy zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia ekspozycji na lek (ang. *exposure-response analysis*);
- 3) wyniki analizy bezpieczeństwa zaktualizowanej po dodatkowych 12 miesiącach względem analizy głównej, obejmujące całość leczenia okołoperacyjnego, z wyodrębnieniem etapu neoadiuwantowego i adiuwantowego oraz łącznie (*updated descriptive safety data*; data odcięcia danych do analizy: 10 lipca 2020 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *Im 2021*).
- 4) wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa całości przeprowadzonego leczenia, po upływie 3 lat od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji: 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H), z uwzględnieniem dodatkowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (*long-term, final analysis*; data odcięcia danych do analizy: 2 czerwca 2023 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *Jackisch 2024*; uzupełniające dane zidentyfikowano w rejestrach badań klinicznych [EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854]).

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

- 1) wyniki analizy głównej, wykonanej po ukończeniu leczenia w fazie *cross-over* przez ostatnią pacjentkę, obejmującej etap porównawczy (faza *cross-over*) i etap kontynuacji leczenia (*primary*

analysis; data odcięcia danych do analizy: 24 lutego 2020 r.; opisane w publikacji pełnotekstowej *O'Shaughnessy 2021* oraz rejestrach badań klinicznych [*EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*]);

- 2) wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzonej po upływie 3 lat od randomizacji ostatniej pacjentki, z uwzględnieniem dodatkowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (*long-term analysis*; data odcięcia: 12 października 2022 r.; opisane w doniesieniu konferencyjnym *O'Shaughnessy 2023* oraz rejestrach badań klinicznych [*EU CTR 2018-002153-30, NCT03674112*]).

Głównym celem badania FeDeriCa było wykazanie, że minimalne stężenie (C_{trough}) pertuzumabu w surowicy podawanego w postaci SC-FDC-PH jest w 7 cyklu leczenia systemowego (przed 8 dawką leczenia systemowego) nie mniejsze (*non-inferior*) niż w przypadku standardowego podania dożylnego (IV-P+H); celem drugorzędowym było wykazanie analogicznej zależności dla trastuzumabu; niemniej planowaną liczebność próby zwiększono ponad minimum wyliczone dla oceny farmakokinetycznej, w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej także w ocenie skuteczności (całkowita odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe; pCR – *pathologic complete response*) i bezpieczeństwa. Natomiast w protokole badania PHranceSCa nie sformułowano formalnej hipotezy statystycznej, a w opisie wyników zaprezentowano wyłącznie statystyki opisowe (brak formalnych, statystycznych testów hipotez dotyczących porównań SC-FDC-PH i IV-P+H). Przyjęte podejście w analizie statystycznej badania PHranceSCa jest odpowiednie do głównego celu tej próby, który określono jako ocenę odsetka chorych wyrażających preferencję wobec terapii SC-FDC-PH (względem IV-P+H) po ukończeniu fazy *cross-over* (ocena kwestionariuszowa, potwierdzona wyborem terapii do kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach terapii adiuwantowej). W obu opisywanych próbach klinicznych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, z uwzględnieniem przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz złożonych punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia, w obserwacji długoterminowej (co najmniej 3 lat od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub randomizacji ostatniej pacjentki, odpowiednio w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa).

Szczegółowo metodykę badań FeDeriCa i PHranceSCa scharakteryzowano w tabeli poniżej.

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

Badanie	FeDeriCa	PHranceSCa
Schemat badawczy	RCT, porównanie grup równoległych	RCT, z fazą <i>cross-over</i> (porównanie randomizowane) i fazą grup równoległych (bez randomizacji)
Hipoteza badawcza	Minimalne stężenie (C_{trough}) pertuzumabu [I-rzędowy punkt końcowy] i trastuzumabu [II-rzędowy punkt końcowy] podawanych w postaci produktu złożonego, podskórnie (SC-FDC-PH) jest w 7 cyklu leczenia systemowego (przed 8 dawką) <u>nie mniejsze (<i>non-inferior</i>)</u> niż gdy leki te podawane są dożylnie (IV-P+H).	Nie sformułowano formalnej hipotezy statystycznej (w opisie wyników prezentowano wyłącznie statystyki opisowe).
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)	IIA / 3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)
Okres obserwacji	W zależności od celu oceny: • <u>farmakokinetyka</u>: ocena po 7. cyklu leczenia systemowego (3. leczenia anty-HER2, faza neoadiuwant); • <u>skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo leczenia neoadiuwantowego [analiza główna]</u>: po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego, obejmującego ok. 20–24 tygodni, w zależności od stosowanego schematu CTH (w tym 12 tyg., tj. 4 cykle leczenia anty-HER2); • <u>bezpieczeństwo całej terapii [analiza zaktualizowana]</u>: po ukończeniu całości terapii (neoadiuwant + leczenie operacyjne + adiuwant), po dodatkowych 12 mies. obserwacji względem analizy głównej; • <u>długookresowa skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo całej terapii</u>: okres leczenia (62–75 tyg.*†) + 3 lata obserwacji po zakończeniu leczenia; mediana: 51,2 mies. i 51,4 mies., odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H	• <u>faza porównawcza (<i>cross-over</i>)</u>: 6 cykli [1 cykl = 21 dni] (pierwsze 3 cykle leczenia adiuwantowego – SC-FDC-PH a następnie 3 cykle IV-P+H lub pierwsze 3 cykle leczenia adiuwantowego – IV-P+H a następnie 3 cykle SC-FDC-PH,); • <u>faza kontynuacji leczenia</u>: do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2 (łącznie z leczeniem neoadiuwantowym): – SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z wyborem pacjentki; • <u>faza obserwacji po zakończeniu leczenia</u>: od 29 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia w badaniu do ≥ 3 lat od randomizacji ostatniej pacjentki
Moc statystyczna	Odpowiednia: $\geq 80\%$ dla wykazania <i>non-inferiority</i> dla głównego punktu końcowego w ocenie farmakokinetyki (C_{trough} pertuzumabu w 7 cyklu leczenia), przy założeniu dopuszczalnej, nieznaczącej klinicznie różnicy pomiędzy średnimi w grupach o $5\%^{**}$, przy $N \geq 260$ pacjentów (min. 130 na grupę); planowaną liczebność próby zwiększono ponad wyliczone minimum, do 500 pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej precyzji oszacowań także w ocenie skuteczności (pCR) i bezpieczeństwa.	<u>Brak założeń dotyczących mocy statystycznej</u>: odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PH względem IV-P+H] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PH, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych, które nie udzielią odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania co najmniej 140 pacjentek.
Liczebność grup	SC-FDC-PH vs IV-P+H: skuteczność (populacja ITT)[^]: 248 vs 252	<u>Faza <i>cross-over</i></u> SC-FDC-PH → IV-P+H: 80, IV-P+H → SC-FDC-PH: 80; łącznie: 160

Badanie	FeDeriCa	PHranceSCa
	farmakokinetyka (populacja <i>per protocol</i> w analizie farmakokinetycznej) ^{^^} : 206 vs 203	<u>Faza kontynuacji leczenia:</u> SC-FDC-PH: 137; IV-P+H: 21
	bezpieczeństwo (populacja <i>safety</i>) ^{^^^} : 248 vs 252	<u>Faza kontynuacji leczenia – analiza długoterminowa:</u> SC-FDC-PH: 138; IV-P+H: 21
		<u>Ocena z perspektywy personelu medycznego:</u> 960 ^{##}
Typ analiz	skuteczność: ITT [†] farmakokinetyka: <i>per protocol</i> ^{††} bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> ^{††}	ocena drogi podania: mITT [§] (PPQ, TASQ, HCPQ) bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> ^{§§}
Liczba ośrodków	106 (19 krajów, w tym Polska)	39 (16 krajów)
Sponsor	F Hoffmann-La Roche i Genentech	F Hoffmann-La Roche

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

** ang. *non-inferiority margin*;

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

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

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

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

‡ zgodnie z wynikiem losowania do grup;

†† zgodnie z otrzymanym leczeniem;

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

§§ zgodnie z otrzymanym leczeniem;

primary analysis, data odcięcia danych do analizy: 24 lutego 2020 r.;

liczba profesjonalistów medycznych opiekujących się chorymi włączonymi do badania, poproszonych o wypełnienie kwestionariuszy (HCPQ).

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

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

Etap badania / populacja	FeDeriCa	
	SC-FDC-PH, n (%*)	IV-P+H, n (%*)
Randomizacja (populacja ITT)	248 (100%)	252 (100%)
Analiza główna (Tan 2021)		
Wykluczenie z oceny farmakokinetyki†:	42* (16,9%)	49* (19,4%)
Niewłaściwy czas pobrania próbki	17 (6,9%)	13 (5,2%)
Opóźnione podanie dawki	9 (3,6%)	17 (6,7%)
Zamiana drogi podania	nd.††	6 (2,4%)
Niewłaściwa dawka	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Niewłaściwe miejsce wstrzyknięcia	2 (0,8%)	nd.††
Populacja oceny farmakokinetycznej (per-protocol)	206 (83,1%)	203 (80,6%)
Przerwanie terapii w okresie leczenia neoadiuwantowego:	14 (5,6%)	10 (4%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu	11 (4,4%)	8 (3,2%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu	3†††^^ (1,2%)	2††† (0,8%)
Ukończony etap leczenia neoadiuwantowego†††^	234 (94,4%)	242 (96,0%)
Brak leczenia chirurgicznego:	0 (0%)	3 (1,2%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu	0 (0%)	2 (0,8%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu	0 (0%)	1 (0,4%)
Przeprowadzone leczenie chirurgiczne	234 (94,4%)	239 (94,8%)
Przerwanie terapii w okresie leczenia adiuwantowego:	6 (2,4%)	10 (4%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu	6 (2,4%)	9 (3,6%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu	0 (0%)	1 (0,4%)
Trwające leczenie adiuwantowe	228 (91,9%)	229 (90,9%)
<u>Przedwczesne wycofanie się z leczenia – ŁACZNIE:</u>	<u>20* (8,1%)</u>	<u>23* (9,1%)</u>
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i włączenie do etapu obserwacji po leczeniu	19* (7,5%)	17* (6,9%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia i przerwanie udziału w badaniu	4* (1,6%)	3* (1,2%)
Analiza długoterminowa (Jackisch 2024)^^^		
Ukończone leczenie neoadiuwantowe	248 (100%*)	252 (100%*)
Przebyte leczenie chirurgiczne	234 (94,4%*)	242 (96,0%*)
Ukończone leczenie adiuwantowe	234 (94,4%*)	239 (94,8%*)
Rozpoczęcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia	217 (87,5%*)	209 (82,9%*)
Ukończenie udziału w badaniu (obserwacja kompletna)	241 (97,2%*)	247 (98,0%*)
Przerwanie udziału w badaniu przed ukończeniem fazy obserwacji	219 (88,3%*)	223 (88,5%*)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	29 (11,7%*)	29 (11,5%*)

Etap badania / populacja	FeDeriCa	
	SC-FDC-PH, n (%*)	IV-P+H, n (%*)
Zgon	15 (6%*)	13 (5,2%*)
Utrata z obserwacji	13 (5,2%*)	12 (4,8%*)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† wykluczone pacjentki mogły być zaliczone do >1 kategorii;

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

††† w tym 1 zgon;

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

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

^^^ dane dotyczące przepływu chorych w analizie długoterminowej podano za rejestrem badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32)

Ocenę głównego punktu końcowego badania FeDeriCa (C_{trough} pertuzumabu) przeprowadzono, zgodnie z zasadami prowadzenia badań typu *non-inferiority*, zgodnie z regułą *per protocol*, wykluczając chorych, w przypadku których doszło do predefiniowanych w protokole odstępstw od protokołu, które mogłyby spowodować zafałszowanie oceny farmakokinetyki leków. W głównej analizie wyników (Tan 2021) odsetek chorych wykluczonych z tej oceny nie przekroczył 20% każdej z grup, był w obu grupach zbliżony (16,9% vs 19,4%) i porównywalny także względem poszczególnych przyczyn wykluczenia. Natomiast skuteczność leczenia oceniono w populacji (i zgodnie z regułą) *intention-to-treat* (ITT), u wszystkich chorych poddanych randomizacji i zgodnie z jej wynikiem. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w grupach zgodnych z rzeczywiście otrzymanym leczeniem (*per protocol*), przy czym liczebność populacji *safety* w obu grupach odpowiadała liczebności grup w populacji ITT (żadna chora nie została wykluczona z oceny bezpieczeństwa). Odsetek pacjentek utraconych z obserwacji był niski i porównywalny w obu grupach badania; odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H. W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej po ukończeniu leczenia adiuwantowego (Im 2021) uwzględniono tylko samo pacjentek, co do oceny bezpieczeństwa w analizie głównej (Tan 2021). W końcowych, długoterminowych analizach skuteczności i bezpieczeństwa (mediana okresu obserwacji >51 miesięcy; Jackisch 2024) również uwzględniono pełną populację pacjentek wyjściowo poddanych randomizacji. W dniu odcięcia danych do analizy długoterminowej ponad 90% pacjentek w obu porównywanych grupach badania ukończyło etap leczenia adiuwantowego, a >97% pacjentek z obu grup ukończyło wszystkie etapy badania. Odsetki pacjentek utraconych z obserwacji były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H: odpowiednio 5,2% i 4,8%.

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

Etap badania	Status pacjenta	PHranceSCa	
		IV-P+H →SC-FDC-PH, n (%)	SC-FDC-PH →IV-P+H, n (%)
Analiza główna (O'Shaughnessy 2021)			
Faza randomizowana (cross-over)	Randomizacja, rozpoczęcie leczenia (populacja ITT)	80 (100%)	80 (100%)
	Przerwanie leczenia z powodu AE	1 (1,3%)	0 (0%)
	Przerwanie leczenia z powodu wznowy	0 (0%)	0 (0%)
	Leczenie w toku	0 (0%)	0 (0%)
	Ukończenie leczenia w fazie cross-over (cykle 1–6)	80 (100%)	80 (100%)
Faza nierandomizowana (kontynuacja leczenia)	Przerwanie leczenia z powodu AE	0 (0%)	0 (0%)
	Przerwanie leczenia z powodu wznowy	1 (1,3%)	0 (0%)
	Leczenie w toku†	43 (53,8%)	44 (55,0%)
	Ukończenie fazy kontynuacji leczenia (cykle 7–18)	34 (42,5%)	36 (45,0%)
Obserwacja po zakończeniu leczenia	Obserwacja po leczeniu w toku^	28 (35,0%)	27 (33,8%)
	Ukończenie okresu obserwacji po leczeniu (do 3 lat)	0 (0%)	0 (0%)
Analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2023)*			
Faza randomizowana (cross-over)	Rozpoczęcie	80 (100%*)	80 (100%*)
	Ukończenie	80 (100%*)§	80 (100%*)
Faza nierandomizowana (kontynuacja leczenia)	Rozpoczęcie	79 (98,8%*)	80 (100%*)
	Kontynuacja postacią SC-FDC-PH (wg preferencji pacjentki)	70 (87,5%*)	68 (85%*)
	Kontynuacja postacią IV-P+H (wg preferencji pacjentki)	9 (11,3%*)	12 (15%*)
	Ukończenie	78 (97,5%*)	77 (96,3%*)
Obserwacja po zakończeniu leczenia	Rozpoczęcie	80 (100%*)	79 (98,8%*)
	Ukończenie (≥3 lata)	73 (91,3%*)	75 (93,8%*)
Ukończenie udziału w badaniu (obserwacja kompletna)		73 (91,3%*)	75 (93,8%*)
Przerwanie udziału w badaniu przed ukończeniem fazy obserwacji		7 (8,8%*)	5 (6,3%*)
Wycofanie zgody na udział w badaniu		2 (2,5%*)	3 (3,8%*)
Zgon		2 (2,5%*)	0 (0%*)

Etap badania	Status pacjenta	PHranceSCa	
		IV-P+H →SC-FDC-PH, n (%)	SC-FDC-PH →IV-P+H, n (%)
	Nie podano przyczyny	1 (1,3%*)	1 (1,3%*)
	Utrata z obserwacji	2 (2,5%*)	1 (1,3%*)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

na 159 pacjentek, które kontynuowały leczenie anty-HER2 po ukończeniu fazy *cross-over*, 138 (86,8%) przyjmowało leczenie w postaci SC-FDC-PH, a 21 (13,2%) – IV-P+H, zgodnie ze swoimi preferencjami, określonymi po ukończeniu fazy *cross-over*;

‡ dane dotyczące przepływu chorych w analizie długoterminowej podano za rejestrem badań klinicznych (EU-CTR 2018-002153-30);

§ zgodnie z dostępnymi informacjami 80 (100%) pacjentek w ramieniu IV-P+H→SC-FDC-PH ukończyło leczenie w fazie *cross-over*, tj. przyjęło cykle 1–6, natomiast 79 (98,8%*) ukończyło fazę *cross-over* (EU-CTR 2018-002153-30)

W badaniu PHranceSCa wszystkie pacjentki poddane randomizacji ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie *cross-over* (tj. w fazie randomizowanej). W dniu odcięcia danych do analizy głównej (O'Shaughnessy 2021) fazę kontynuacji leczenia (leczenie anty-HER2 produktem złożonym lub dwoma preparatami w skojarzeniu wg preferencji pacjentki) ukończyło ponad 40% pacjentek w obu ramionach badania, wyróżnionych na podst. sekwencji, w których pacjentki przyjmowały leczenie anty-HER2 w fazie *cross-over*. Kompletność oceny punktów końcowych ocenianych kwestionariuszowo była zależna od odsetka chorych, które odpowiedziały na poszczególne pytania w kwestionariuszach (ocena w zmodyfikowanych populacjach ITT, tj. mITT). Ocenę najważniejszego, pierwszorzędowego punktu końcowego (kwestionariuszowa ocena preferencji na podstawie odpowiedzi na pytanie 1 w kwestionariuszu *Patient Preference Questionnaire*; PPQ) przeprowadzono u wszystkich (100%) pacjentek. Ponadto w badaniu PHranceSCa uczestniczyło 960 profesjonalistów medycznych opiekujących się pacjentkami włączonymi do badania. Kwestionariusze w pokoju przygotowywania leków wypełniło 957 (99,7%), a w gabinecie zabiegowym – 950 (99,0%) członków personelu medycznego objętych badaniem. W długoterminowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzonej po 3 latach od randomizacji ostatniej pacjentki, uwzględniono wszystkie chore, które były leczone w fazie kontynuacji leczenia anty-HER2, tj. 99,4% włączonych wyjściowo pacjentek. W tej populacji 86,8% chorych przyjmowało leczenie w postaci SC-FDC-PH, a 13,2% – IV-P+H, zgodnie ze swoimi preferencjami, określonymi po ukończeniu fazy *cross-over* (O'Shaughnessy 2023). W dniu odcięcia danych do analizy długoterminowej fazę kontynuacji leczenia ukończyło ponad 96% pacjentek w obu ramionach badania, wyróżnionych na podstawie sekwencji, w których pacjentki przyjmowały leczenie anty-HER2 w fazie *cross-over*, a ponad 90% pacjentek ukończyło także fazę obserwacji po zakończeniu leczenia. Z obserwacji utracono, odpowiednio, 2,5% oraz 1,3% chorych, odpowiednio w ramionach IV-P+H→SC-FDC-PH i SC-FDC-PH→IV-P+H.

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

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
FeDeriCa						
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Farmakokinetyka	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PHranceSCa (faza randomizowana)[†]						
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena drogi podania przez pacjentki (PROs)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena drogi podania przez personel medyczny	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

[†] z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia w badaniu PHranceSCa (wyniki oceniane długoterminowo, niemożliwa ocena w schemacie *cross-over*; wyniki podawano dla całej populacji badania i w ramionach wg losowo przypisanych sekwencji terapii), w ocenie wiarygodności tego badania pominięto wyniki takie jak iDFS i OS

W obu analizowanych próbach randomizacja została przeprowadzona komputerowo. W badaniu FeDeriCa podano, że zastosowano permutację i stratyfikację wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel). Z kolei w próbie PHranceSCa użyto stratyfikacji wg następujących czynników: schemat neoadiuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe (pCR / brak pCR), stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny). Utajenie procesu randomizacji następowało centralnie z wykorzystaniem automatycznego systemu zdalnego. Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu

grup tego badania potwierdza w większości skuteczną randomizację chorych w zakresie przedstawionych zmiennych. Dla obu badań ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono więc jako niskie.

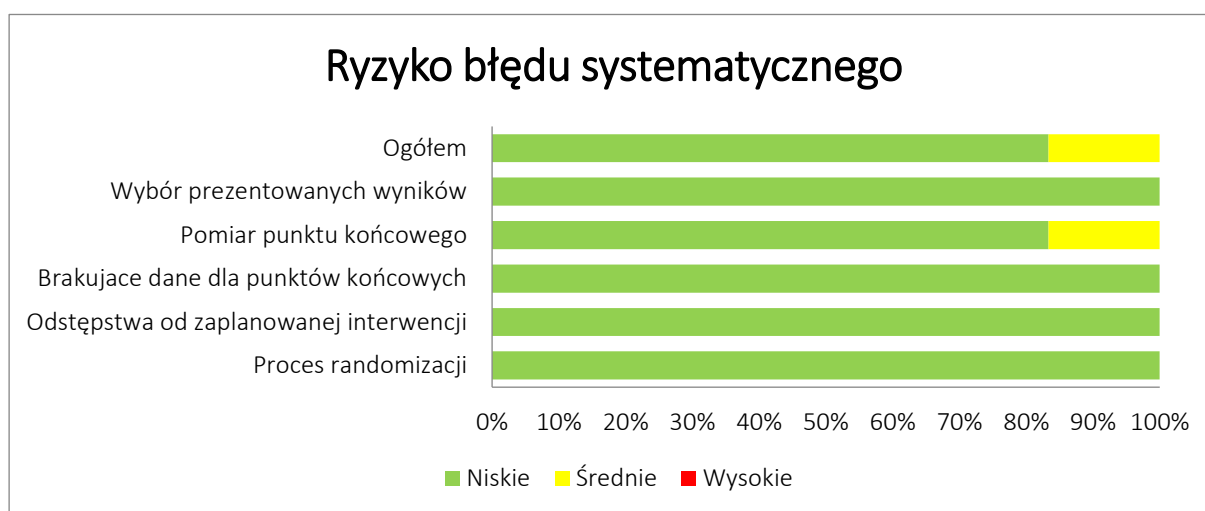
Niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono też w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji – odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności. Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa we włączonych badaniach przeprowadzono w populacji ITT (tylko w ocenie farmakokinetyki w populacji PP). Wyniki były dostępne dla większości pacjentek. W badaniu FeDeriCa w obu porównywanych grupach odsetek pacjentek utraconych z obserwacji był niski i porównywalny; odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H w analizie głównej oraz 5,2% i 4,8% w analizie długoterminowej. Natomiast w próbie PhranceSCa wszystkie pacjentki ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie porównawczej (*cross-over*) badania. Kompletność oceny punktów końcowych ocenianych kwestionariuszowo była zależna od odsetka chorych, które odpowiedziały na poszczególne pytania w kwestionariuszach. Ocenę najważniejszego, pierwszorzędowego punktu końcowego (ocenianego na podst. odp. na pytanie 1 w kwestionariuszu PPQ) przeprowadzono u wszystkich (100%) pacjentek. W przypadku selekcji raportowanego wyniku ryzyko błędu systematycznego zostało również ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem.

Głównym źródłem potencjalnych wypaczeń w obu badaniach jest brak zaślepienia w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych subiektywnie (ocena drogi podania przez pacjentki i personel medyczny oraz, w pewnym zakresie, bezpieczeństwo). Należy jednak mieć na uwadze, że porównywane terapie zawierają te same substancje czynne, o uznanej efektywności w analizowanych wskazaniach, wiedza o przyjmowanym leczeniu nie powinna zatem generować odmiennych oczekiwań co do skuteczności leczenia, zarówno u chorych, jak i u personelu medycznego. W związku z czym takie ryzyko w odniesieniu do wspomnianych punktów końcowych oceniono jako „średnie”. W przypadku obu ocenianych badań opublikowano już zarówno wyniki analiz głównych (ang. *primary*), jak i długoterminowych (ang. *long-term*), przy czym na dzień wyszukiwania do analizy własnej wyniki analiz długoterminowych były dostępne w źródłach innych niż artykuły pełnotekstowe (doniesienia konferencyjne i niezależne rejestry badań klinicznych).

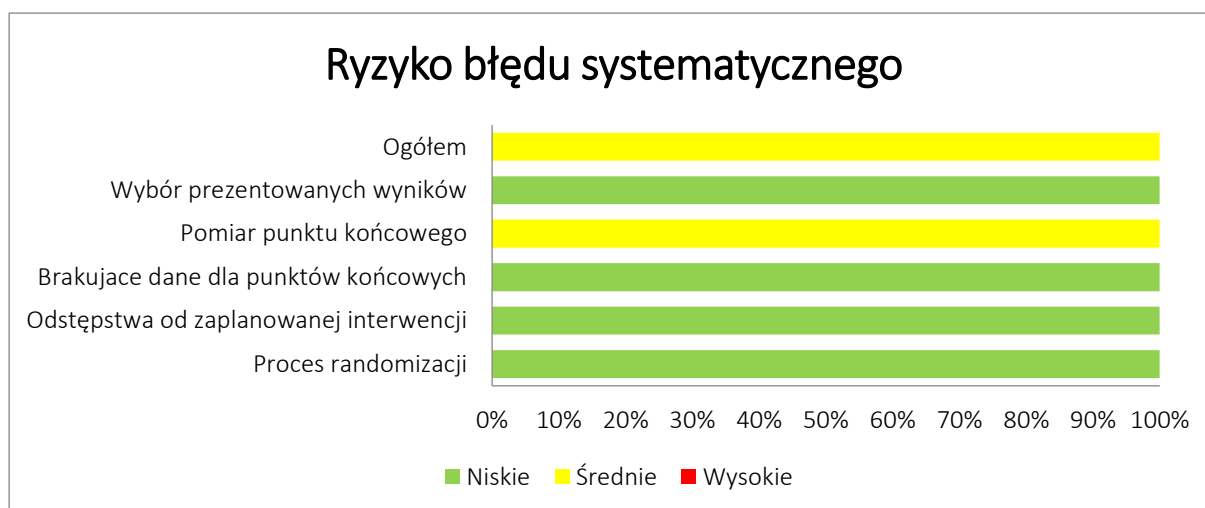
Ogółem, oba badania charakteryzowały się średnim ryzykiem występowania błędu systematycznego w kontekście oceny bezpieczeństwa, próba PhranceSCa średnim ryzykiem w zakresie analizy drogi podania (przez pacjentki, jak i personel medyczny), a badanie FeDeriCa niskim ryzykiem występowania błędu systematycznego w zakresie oceny odpowiedzi patologicznej i farmakokinetyki oraz długoterminowej skuteczności (punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia).

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

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu FeDeriCa.



Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PHranceSCa.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

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

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

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

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

	FeDeriCa	PHranceSCa
Kryteria włączenia	- kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat - rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierdzonego histologicznie), HER2-dodatniego[†] - rak miejscowo zaawansowany, zapalny^{††} lub wczesny (stadium II–IIIC, tj. T2–T4 przy dowolnym N lub dowolne T przy N1–3, M0), jednostronny - guz pierwotny > 2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne^{†††} - znany stan receptorów hormonalnych[^] - ECOG ≤ 1 - zdolność do przestrzegania protokołu badania - zgoda na poddanie się amputacji piersi lub leczeniu chirurgicznemu oszczędzającemu pierś po leczeniu neoadiuwantowym - LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA - brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania	- kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat - rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierdzonego histologicznie), HER2-dodatniego^{^^} - rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny - ukończenie leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem[§] oraz chemioterapii neoadiuwantowej^{§§}, a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adiuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego - znany stan receptorów hormonalnych^{§§§} - ECOG 0 lub 1 - brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego po leczeniu chirurgicznym[#] - stan zagojenia rany po leczeniu chirurgicznym raka piersi odpowiedni do rozpoczęcia systemowego leczenia adiuwantowego w okresie ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego - brak planu podawania chemioterapii adiuwantowej^{##} - LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA - brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania
Kryteria wykluczenia	- rak piersi przerzutowy (stadium IV) - wieloośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie - obustronny rak piersi - inwazyjny rak piersi w wywiadzie - wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna - ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi - upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita $> 1,25 \times \text{GGN}^{^^}$, AST i/lub ALT $> 1,25 \times \text{GGN}$, albuminy < 25 g/l), nerek (kreatynina $> 1,5 \times \text{GGN}$) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytki $< 100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobina < 9 g/dl) - inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków <i>in situ</i> - ciąża lub karmienie piersią	- rak piersi przerzutowy (stadium IV) - wcześniejsze leczenie systemowe (w tym chemioterapia, immunoterapia, leki anty-HER2, leczenie hormonalne i szczepionki przeciwnowotworowe), stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi - ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi - komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie - upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita $> 1,25 \times \text{GGN}^{^^}$, AST i/lub ALT $> 1,25 \times \text{GGN}$, albuminy < 25 g/l), nerek (kreatynina $> 1,5 \times \text{GGN}$) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytki $< 100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobina < 9 g/dl) - inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie (w okresie 5 lat do włączenia do badania), z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków <i>in situ</i>, lub raka macicy w stadium I - ciąża lub karmienie piersią

[†] status HER2-dodatni (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, określony na podst. biopsji gruczołu piersiowego, wykonanej przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku chorych z guzem wieloogniskowym wymagane odnoszące się do potwierdzenia statusu HER2-dodatniego odnoszą się do co najmniej jednego ogniska;

^{††} pod warunkiem możliwości wykonania biopsji gruczołowej;

^{†††} w ocenie klinicznej lub radiologicznej; zajęcie węzłów chłonnych potwierdzone badaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym;

[^] potwierdzony centralnie, „dodatni” – określony jako znany–ER-dodatni lub znany–PgR-dodatni albo „ujemny” – znany–ER-ujemny i znany PgR-ujemny;

^{^^} u chorych z zespołem Gilberta dopuszczano poziom do $2 \times \text{GGN}$;

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- ^^^ 3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2 , ocena lokalna;
- [§] w leczeniu neoadiuwantowym dopuszczalne było wyłącznie stosowanie oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab (Perjeta) i trastuzumab (Herceptin IV lub Herceptin SC); nie było dozwolone stosowanie produktów biopodobnych; liczba cykli leczenia anty-HER2 podawana w okresie przedoperacyjnym nie była określona protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki);
- ^{§§} schemat chemioterapii neoadiuwantowej nie był określony protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki);
- ^{§§§} ocena lokalna, stan „dodatni” – ER-dodatni lub PgR-dodatni albo „ujemny” – ER-ujemny i PgR-ujemny;
- # w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów wymagano wykluczenia ich występowania badaniem radiologicznym, wg lokalnej praktyki;
- ## nie dotyczy hormonoterapii

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badań FeDeriCa i PHranceSCa włączono chore w zbliżonym wieku – przeciętnie ok. 50 lat i masie ciała – ok. 65-70 kg. Nieco poniżej połowy chorych w badaniu FeDeriCa (47%) stanowiły chore w okresie pomenopauzalnym (badanie PHranceSCa – brak danych). Do badania PHranceSCa zakwalifikowano wyłącznie kobiety; w publikacji z badania FeDeriCa nie podano informacji o liczbie włączonych mężczyzn, niemniej z danych dotyczących statusu menopauzalnego (którego nie określono tylko w przypadku 2 osób) można wnioskować, że odsetek mężczyzn w tym badaniu nie przekraczał 0,5%. W obu badaniach zdecydowana większość chorych charakteryzowała się bardzo dobrym stanem sprawności (ECOG 0 u >87% chorych w badaniu PHranceSCa i >90% chorych w badaniu FeDeriCa). U 80% chorych w próbie FeDeriCa i 85% pacjentek w próbie PHranceSCa guz był pierwotnie operacyjny w momencie rozpoznania (stadium II-IIIa). W obu badaniach przeważały (>60%) pacjentki z nowotworem hormonowrażliwym (ER+ i/lub PgR+).

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

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

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

Parametr		FeDeriCa		PHranceSCa	
		SC-FDC-PH (N = 248)	IV-P+H (N = 252)	IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80
Wiek [lata], mediana (IQR)		52,0 (44,0; 58,5)	49,0 (42,0; 58,0)	48,0 (26–74) [†]	47,0 (22–80) [†]
Mężczyźni, n (%)		bd.	bd.	0	0
Masa ciała [kg], mediana (IQR)		65,0 (58,0; 77,1)	66,0 (57,0; 76,6)	67,5 (46,4–99,0) [†]	69,6 (47,5–119,0) [†]
Rasa, n (%)	biała	165 (67%)	164 (65%)	62 (77,5%)	67 (83,8%)
	azjatycka	51 (21%)	54 (21%)	8 (10,0%)	4 (5,0%)
	czarna	3 (1%)	3 (1%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	inna / bd.	29 (12%)	31 (12%)	8 (10%)*	7 (8,8%)*
Stan sprawności – ECOG, n (%)	0	227 (92%)	235 (93%)	70 (87,5%)	70 (87,5%)
	1	19 (8%)	16 (6%)	10 (12,5%)	10 (12,5%)
	nieznany	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Status menopauzalny, n (%)	przed menopauzą	118 (48%)	144 (57%)		
	po menopauzie	130 (52%)	106 (42%)	bd.	bd.
	nieznany	0	2 (1%)		
Stopień zaawansowania klinicznego przy rozpoznaniu, n (%)	II-IIIa	196 (79%)	202 (80%)	68 (85,0%)	68 (85,0%)
	IIIB-IIIC	52 (21%)	50 (20%)	12 (15,0%)	12 (15,0%)
Stopień złośliwości histologicznej, n (%)	G1	3 (1%)	9 (4%)	1 (1,3%)	2 (2,5%)
	G2	116 (47%)	119 (47%)	38 (47,5%)	34 (42,5%)
	G3	90 (36%)	80 (32%)	30 (37,5%)	37 (46,3%)
	GX	4 (2%)	2 (1%)	10 (12,5%)	2 (2,5%)
	nieznany	35 (14%)	42 (17%)		
	brak guza resztkowego	nd.	nd.	1 (1,3%)	5 (6,3%)
Stan receptorów hormonalnych, n (%)	ER(-) i PgR(-)	96 (39%)	97 (38%)	27 (33,8%)	29 (36,3%)
	Er(+) lub PgR(+)	151 (61%)	155 (62%)	53 (66,3%)	51 (63,8%)
	ER lub PgR nieznany	1 (<1%)	0	0	0
Podtyp histologiczny, n (%)	rak inwazyjny, NST	197 (79%)	194 (77%)	44 (55,0%)	50 (62,5%)
	inwazyjny rak zrazikowy	13 (5%)	16 (6%)	8 (10,0%)	4 (5,0%)
	inwazyjny rak brodawkowy	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
	rak śluzowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)
	rak apokrynowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)

Parametr	FeDeriCa		PHranceSCa	
	SC-FDC-PH (N = 248)	IV-P+H (N = 252)	IV-P+H→SC-FDC-PH, SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80
inne	33 (13%)	34 (13%)	29 (36,3%)	26 (32,5%)
Rodzaj chemioterapii neoadiuwantowej, n (%)	ddAC→paklitaksel:			
	antracykliny + taksany	120 (48%)	120 (48%)	55 (68,8%)
	AC→docetaksel:			
		128 (52%)	132 (52%)	53 (66,3%)
	karboplatyna + taksany	0	0	22 (27,5%)
	wyłącznie taksany	0	0	23 (28,8%)
Liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym, n (%)	<4	nd.††		5 (6,3%)
	≥4			10 (12,5%)
Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe, n (%)	pCR	nd.††		52 (65,0%)
	brak pCR			50 (62,5%)
			28 (35,0%)	30 (37,5%)

† zakres (nie podano IQR);

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

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

W badaniu PHranceSCa, z uwagi na zastosowany schemat eksperymentalny (*cross-over*), wiek, wyjściowy stopień zaawansowania i utkanie nowotworu, czy też zastosowane leczenie neoadiuwantowe nie stanowiły potencjalnych czynników zakłócających porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H (obie terapie zostały w fazie *cross-over* badania zastosowane u każdej z pacjentek, a wymienione czynniki nie

mogły ulec zmianie przed skrzyżowaniem grup). Pacjentki, które fazę *cross-over* rozpoczynały od leczenia IV-P+H (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adiuwantowe od terapii SC-FDC-PH (grupa B), z wyjątkiem niższych w grupie A vs B odsetków chorych rasy białej i chorych, które otrzymały przedoperacyjnie <4 cykli leczenia anty-HER2 (odpowiednio 77,5% vs 84,0% oraz 6,3% vs 12,5%). Niemniej odsetek chorych, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadiuwantowym był w obu grupach zbliżony (65,0% i 62,5%).

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

W obu badaniach z randomizacją włączonych do analizy porównywano terapię anty-HER2 pertuzumabem (P) w skojarzeniu z trastuzumabem (H) prowadzoną z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych, podawanych sekwencyjnie (IV-P+H). Pierwsze podanie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem oraz podanie po przerwie wynoszącej co najmniej 6 tygodni od poprzedniego podania tej terapii realizowane było w dawkach nasycających: SC-FDC-PH – pertuzumab 1200 mg i trastuzumab 600 mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 15 ml) lub IV-P+H – pertuzumab 840 mg i trastuzumab 8 mg/kg masy ciała. Pozostałe podania realizowano w dawkach podtrzymujących: SC-FDC-PH – pertuzumab 600 mg i trastuzumab 600 mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 10 ml) lub IV-P+H – pertuzumab 420 mg i trastuzumab 6 mg/kg masy ciała. W obu badaniach terapię SC-FDC-PH i IV-P+H podawano co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni. W żadnym z badań nie dopuszczano modyfikacji dawki leków anty-HER2, a konieczność wstrzymania terapii anty-HER2 na okres przekraczający 2 cykle powodowało wycofanie pacjentki z leczenia w badaniu.

W przypadku próby FeDeriCa protokół badania klinicznego obejmował podanie, zgodnie z wynikami randomizacji, całej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, tj.: 4 cykli SC-FDC-PH lub IV-P+H przedoperacyjnie (w skojarzeniu z CTH, po 4 cyklach opartych na antracyklinach, w 5, 6, 7 i 8 cyklu leczenia systemowego – w tych samych dniach, co taksany), a następnie, po leczeniu chirurgicznym, pozostałych 14 cykli leczenia anty HER-2 (kontynuacja terapii przydzielonej losowo, z możliwością przejścia na trastuzumab SC w grupie IV-P+H w krajach, w których podskórna postać trastuzumabu jest rutynowo stosowana). Natomiast protokół badania PHranceSCa nie obejmował leczenia neoadiuwantowego – było ono prowadzone w rutynowej praktyce klinicznej, przy czym do badania włączano tylko te chore,

u których neoadiuwantowa terapia anty-HER2, prowadzona w skojarzeniu z CTH, obejmowała pertuzumab i trastuzumab oraz była realizowana oryginalnymi produktami leczniczymi (Perjeta + Herceptin IV lub Herceptin SC). W ramach badania prowadzony był etap adiuwantowy leczenia systemowego, w pierwszych 6 cyklach przebiegający w sekwencji zgodnej z wynikami randomizacji, tj. IV-P+H w cyklach 1–3, a następnie SC-FDC-PH w cyklach 4–6 (IV-P+H→SC-FDC-PH; grupa A) lub SC-FDC-PH w cyklach 1–3, a następnie IV-P+H w cyklach 4–6 (SC-FDC-PH→IV-P+H; grupa B). Po ukończeniu fazy *cross-over* pacjentki kontynuowały leczenie adiuwantowe anty-HER2 w fazie nierandomizowanej badania, terapią SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z własnym wyborem. Liczba cykli terapii anty-HER2 w fazie nierandomizowanej była zróżnicowana, z uwagi na zależność od liczby cykli podanych przedoperacyjnie (w rutynowej praktyce klinicznej) – łącznie terapia anty-HER2, tj. leczenie neoadiuwantowe + 6 cykli leczenia adiuwantowego w fazie *cross-over* + kontynuacja leczenia adiuwantowego – obejmowało, tak jak w badaniu FeDeriCa, 18 cykli. W analizie długoterminowej badania PHranceSCa, na dzień odcięcia danych, mediana liczby cykli leczenia anty-HER2 w obu grupach utworzonych na podstawie preferencji wobec postaci leczenia (SC-FDC-PH lub IV-P+H) wynosiła 8 cykli (zakres, odpowiednio, 3–10 i 5–9).

Terapia wczesnego raka piersi (w tym: zapalnego i miejscowo zaawansowanego) w obu badaniach obejmowała ponadto standardową chemioterapię neoadiuwantową, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego (przy czym w badaniu FeDeriCa wybór ograniczono do schematów opartych na antracyklinach i taksanach: ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel, a w badaniu PHranceSCa CTH stosowano przed włączeniem do badania) i leczenie operacyjne (PHranceSCa – przed włączeniem do badania); pooperacyjnie chore mogły być ponadto poddawane leczeniu hormonalnemu i/lub radioterapii, odpowiednio do wskazań. W żadnym z badań nie było natomiast dopuszczalne stosowanie w ramach leczenia adiuwantowego chemioterapii, a w badaniu FeDeriCa – także innych terapii raka piersi ukierunkowanych molekularnie (w tym neratynibu).

W obu badaniach pacjentki, które ukończyły leczenie anty-HER2 (planowo lub przedwcześnie) rozpoczęły udział w fazie obserwacji po ukończeniu badania, trwającej co najmniej 3 lata (3 lata od ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę w badaniu FeDeriCa, 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki w badaniu FeDeriCa).

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

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

Etap badania/terapii		FeDeriCa		PHranceSCa	
		SC-FDC-PH	IV-P+H		
		<u>Wybór lekarza-badacza (przed randomizacją):</u> ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12 [doksorubicyna: 60 mg/m ² , cyklofosfamid: 600 mg/m ² , paklitaksel: 80 mg/m ² +/- G-CSF [^]] <u>lub</u> AC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m ² , cyklofosfamid: 600 mg/m ² , docetaksel: 75 mg/m ² →100 mg/m ² †] <u>Czas trwania CTH:</u> pierwsze 4 cykle (sama CTH) – 8-12 tyg., następnie taksan + leczenie anty-HER2 – 12 tygodni (łącznie: 20–24 tyg.)			
CTH				Standardowe leczenie, poza protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki).	
<u>Randomizacja do 1 z 2 terapii anty-HER2:</u> (podawane w 5, 6, 7 i 8 cyklu leczenia systemowego, po taksanach – w tym samym dniu)					
Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwant)		SC-FDC-PH (q3w) x4 [produkt złożony (FDC – <i>fixed-dose combination</i>), podawany we wstrzyknięciach podskórnych (SC) [‡] , zawierający: <u>dawka nasycająca^{^^^}</u> <u>(w 15 ml):</u> pertuzumab: 1200 mg, trastuzumab: 600 mg; <u>dawki podtrzymujące</u> <u>(w 10 ml):</u> pertuzumab: 600 mg, trastuzumab: 600 mg]	IV-P+H (q3w) x4 [zarejestrowane produkty lecznicze, podawane we wlewach dożylnych (IV), w kolejności wg preferencji lekarza-badacza: <u>pertuzumab</u> (Perjeta): 840 mg (dawka nasycająca ^{^^^}) → 420 mg (dawki podtrzymujące); + <u>trastuzumab</u> (Herceptin): 8 mg/kg (dawka nasycająca ^{^^^}) → 6 mg/kg (dawki podtrzymujące)].	Standardowe leczenie pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem, poza protokołem badania, z zastosowaniem wyłącznie oryginalnych produktów leczniczych zawierających: pertuzumab (Perjeta) i trastuzumab (Herceptin IV lub Herceptin SC); liczba cykli wg decyzji lekarza prowadzącego i pacjentki.	
	anty-HER2	Obie w/w postaci SC-FDC-PH zawierały również substancję pomocniczą: rekombinowaną ludzką hialuronidazę 2000 jednostek/ml.			
		<u>Maksymalny czas podawania:</u> dawki nasycające: 8 min. wstrzyknięcie P+H + 30 min. obserwacji (łącznie: 38 min.*); dawki podtrzymujące: 5 min. wstrzyknięcie P+H + 15 min. obserwacji ^{††} (łącznie: 20 min.*)	<u>Maksymalny czas podawania^{†††}:</u> dawki nasycające: 60 min. wlew P + 60 min. obserwacji + 90 min. wlew H + 360 min. obserwacji (łącznie: 9,5 godz.*); dawki podtrzymujące: 60 min. wlew P + 60 min. obserwacji + 30 min. wlew H + 120 min. obserwacji (łącznie: 4,5 godz.*)		
Leczenie chirurgiczne	Amputacja piersi lub leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś – zgodnie z rutynową praktyką kliniczną; po ukończeniu 8 cykli leczenia neoadiuwantowego, lecz nie wcześniej niż 14 dni od podania ostatniej dawki.			Standardowe leczenie, poza protokołem badania.	

Etap badania/terapii		FeDeriCa		PHranceSCa	
		SC-FDC-PH	IV-P+H		
Leczenie anty-HER2 pooperacyjne (adiuwant)	W okresie do 9 tyg. od podania ostatniej dawki leczenia neoadiuwantowego – kontynuacja leczenia przypisanego w wyniku randomizacji ^{^^^} :			<u>Faza cross-over:</u> w okresie ≤9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego randomizacja do 1 z 2 sekwencji leczenia:	
	SC-FDC-PH (q3w) x 14	IV-P+H (q3w) x 14			
	dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadiuwancie	<u>pertuzumab</u> – dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadiuwancie; <u>trastuzumab</u> – wlewy IV (dawkowanie jak w neoadiuwancie) lub wstrzyknięcia SC [†] (możliwość zmiany na postać SC, wg decyzji lekarza-badacza, w krajach, w których postać ta jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej)		• 3 cykle IV-P+H (q3w) → 3 cykle SC-FDC-PH (q3w); • 3 cykle SC-FDC-PH (q3w) → 3 cykle IV-P+H (q3w).	
			Dawkowanie:	• SC-FDC-PH – produkt złożony (FDC), podawany we wstrzyknięciach podskórnych (SC)[†], zawierający: dawka nasycająca (jeśli wymagana^{^^^}) (w 15 ml) – <u>pertuzumab</u>: 1200 mg, <u>trastuzumab</u>: 600 mg; dawki podtrzymujące (w 10 ml) – <u>pertuzumab</u>: 600 mg, <u>trastuzumab</u>: 600 mg; substancja pomocnicza: rekombinowana ludzka hialuronidaza 2000 jednostek/ml. • IV-P+H – zarejestrowane produkty lecznicze, podawane we wlewach dożylnych (IV) w tym samym dniu, w następującej kolejności: <u>pertuzumab</u> (Perjeta): 840 mg (dawka nasycająca – jeśli wymagana^{^^^}) → 420 mg (dawki podtrzymujące) + <u>trastuzumab</u> (Herceptin): 8 mg/kg (dawka nasycająca^{^^^}) → 6 mg/kg (dawki podtrzymujące).	
		(maks. 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z neoadiuwantem)		<u>Faza kontynuacji leczenia:</u> pozostałe cykle leczenia adiuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą cross-over), zgodnie z wyborem pacjentki: SC-FDC-PH lub IV-P+H[#].	
HT	Stosowana u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi, zgodnie z miejscową praktyką.			Dozwolona, odpowiednio do wskazań.	
RTH	Jeśli wskazana, stosowano po CTH i leczeniu chirurgicznym, w trakcie adiuwantowej terapii anty-HER2 i HT.			Dozwolona, odpowiednio do wskazań.	
Inne terapie	<u>Dozwolone terapie:</u> antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H ₁ i H ₂ , określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe leki stosowane w premedykacji przed neoadiuwantową CTH (w tym kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, czynniki wzrostu (np. G-CSF), przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, bisfosfoniany (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych.			<u>Dozwolone terapie:</u> antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H ₁ i H ₂ , określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, leki modyfikujące metabolizm kostny (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub	

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
	<u>Niedozwolone terapie:</u> terapie eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania); inne terapie onkologiczne ukierunkowane molekularnie (np. lapatynib, neratynib); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym^{^^}. <u>Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:</u> zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza, z wyjątkiem następujących (w przypadku których postępowanie zostało określone protokołem) – postępowanie w przypadku wystąpienia: objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory i/lub spadku LVEF, nadwrażliwości/anafilaksji i reakcji związanych z podaniem (wstrzyknięciem lub wlewem) lub toksyczności związanej z inhibicją EGFR (biegunka, reakcje skórne, zapalenie śluzówki).		wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych. <u>Niedozwolone terapie:</u> terapie/leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; inne terapie onkologiczne (z wyjątkiem dozwolonych: adiuwantowej HT i RTH oraz leczenia modyfikującego metabolizm kostny); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym^{^^}. <u>Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych:</u> zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza.

Postępowanie w przypadku toksyczności	<u>Ogółem:</u> w przypadku konieczności opóźnienia podania którejkolwiek z leków o 1 dzień lub dłużej, podania pozostałych leków również powinny zostać opóźnione o ten sam okres.^{††} <u>Leczenie anty-HER2:</u> zmiana dawek niedozwolona; w przypadku konieczności wstrzymania terapii na okres >2 cykli (>9 tyg. pomiędzy dawkami) lub konieczności całkowitego przerwania leczenia z powodu toksyczności związanej z leczeniem pacjentka musiała zostać wycofana z badania, natomiast pozostawała w obserwacji (obserwacja po zakończeniu leczenia w badaniu) i kontynuowała leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza. <u>Chemioterapia:</u> przerwanie stosowania CTH z powodu toksyczności nie było związane z koniecznością wycofania z badania; w takich przypadkach możliwe było przyspieszenie leczenia chirurgicznego, a leczenie anty-HER2 było kontynuowane, zgodnie z planem, do maksymalnie 18 cykli. Opóźnienie i modyfikacja dawek chemioterapii opartej na antracyklinach (ddAC i AC) była dozwolona, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowanych leków i miejscową praktyką. Zasady opóźniania i modyfikacji dawek taksanów opisano szczegółowo w protokole badania.^{†††}	<u>Leczenie anty-HER2:</u> zmiana dawek niedozwolona (z wyjątkiem modyfikacji dawki trastuzumabu IV w przypadku zmiany masy ciała); dozwolone opóźnienie podania dawki dozwolone o maksymalnie 6 tyg. (do 9 tyg. odstępu pomiędzy dawkami); wstrzymanie terapii na okres >2 cykli (z powodu toksyczności) powodowało wykluczenie z badania (o ile wznowienie leczenia nie zostało zaakceptowane przez monitora klinicznego badania); w przypadku wstrzymania leczenia z powodów innych niż toksyczność akceptowalny okres wstrzymania leczenia był ustalany przez badacza i monitora badania; pacjentki wycofane z badania kontynuowały leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza i rozpoczynały udział w fazie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu.
---------------------------------------	---	--

Obserwacja po zakończeniu leczenia	Tak, ≥ 3 lata (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).	Tak, ≥ 3 lata (3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki).
* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych; † eskalacja dawki do 100 mg/m² – o ile większa dawka była tolerowana; †† czas obserwacji po podaniu dawki podtrzymującej kombinacji pertuzumabu z trastuzumabem do wstrzyknięć podskórnych przy założeniu, że dawka nasycająca była dobrze tolerowana;		

- +++ czas podawania produktów dożylnych zawierających pertuzumab i trastuzumab oraz czas obserwacji był zróżnicowany, odpowiednio do różnic pomiędzy zaleceniami rejestracyjnymi w poszczególnych krajach;
- ^ w zależności od miejscowych wytycznych;
- ^^ w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty;
- ^^^ zgodnie z protokołem dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. *re-loading dose*), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił ≥ 6 tygodni;
- ‡ wstrzyknięcie w udo;
- ‡‡ z możliwym wyjątkiem dotyczącym opóźnień spowodowanych spadkiem LVEF po leczeniu antracyklinami;
- ‡‡‡ rozdz. 5.2.4. w protokole badania FeDeriCa, załączonym do publikacji *Tan 2021*;
- # w przypadku wystąpienia nietolerancji postaci terapii wybranej przez pacjentkę do kontynuacji możliwa była zmiana na drugą z postaci, pod warunkiem otrzymania przez badacza zgody monitora badania

5.4 Punkty końcowe

Skuteczność analizowanego leczenia anty-HER2 w fazie neoadiuwantowej (całkowita odpowiedź patologiczna [pCR], odpowiedź kliniczna) oceniono wyłącznie w badaniu FeDeriCa. Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, pozwalające ocenić długoterminową skuteczność całego leczenia anty-HER2, z uwzględnieniem fazy neoadiuwantowej i adiuwantowej, oceniono w obu badaniach z randomizacją włączonych do przeglądu (w obu badaniach przeżycie bez wznowy inwazyjnej [iDFS], czas do wznowy odległej [DRFI] i przeżycie całkowite [OS] oraz przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą [EFS] wyłącznie w badaniu FeDeriCa). Niemniej, z uwagi na zastosowany w badaniu PHranceSCa schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH *versus* IV-P+H pod względem wspomnianych, długoterminowych wyników (z uwagi na brak możliwości przypisania zdarzeń odnotowanych po zakończeniu krótkotrwałej fazy *cross-over* do określonej interwencji), było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa. Wyniki długoterminowe badania PHranceSCa podawano dla całej populacji badania (łącznie) oraz w podziale grupy wg przypisanych losowo sekwencji w fazie *cross-over* (3 cykle SC-FDC-PH, a następnie 3 cykle IV-P+H lub odwrotnie).

Bezpieczeństwo oceniano w obu badaniach z randomizacją włączonych do analizy, jednak w zróżnicowanych fazach leczenia: z badania FeDeriCa dostępne są wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle leczenia anty-HER2 – analiza główna i analiza zaktualizowana po 12 miesiącach), adiuwantowego (do 14 cykli) oraz całej terapii (neoadiuwant + adiuwant łącznie), natomiast z badania PHranceSCa – wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia adiuwantowego, prezentowane w podziale na fazę randomizowaną badania (faza *cross-over*: 3 cykle SC-FDC-PH *vs* 3 cykle IV-P+H) i fazę kontynuacji (pozostałe cykle leczenia adiuwantowego, realizowane w nielosowych grupach, wg. wyboru pacjentek). Z tego względu wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii we

wspomnianych badaniach opisano w odrębnych podrozdziałach. Dodatkowo w obu badaniach dokonano oceny długoterminowej bezpieczeństwa, po co najmniej 3 latach od ukończenia leczenia (FeDeriCa) lub randomizacji (PHranceSCa) ostatniej pacjentki.

Ponadto w badaniu FeDeriCa dokonano porównania profilu farmakokinetycznego porównywanych terapii, a w badaniu PHranceSCa – oceny drogi podania, z perspektywy pacjentek i personelu medycznego (w takich aspektach jak komfort leczenia, czaso- i pracochłonność podawania leków oraz ogólne preferencje względem zastosowanych postaci leków/dróg podania, a także wpływu na jakość życia).

Szczegółowo definicje i sposób oceny poszczególnych punktów końcowych w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa zestawiono w tabeli poniżej.

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

Punkt końcowy	Badania	Definicja
Skuteczność		
Ocena po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego		
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – ang. <i>pathological complete response</i>)	FeDeriCa (główny punkt końcowy skuteczności) [†]	Eradykacja inwazyjnego raka w piersi (brak inwazyjnej choroby resztkowej, dopuszczalna obecność raka <i>in situ</i>) i węzłach chłonnych, zgodnie z wynikiem oceny patologicznej (ocena miejscowa w ośrodku) materiału operacyjnego (ypT0/is, ypN0), z oceną mikroskopową, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) dotyczących oceny pCR w badaniach klinicznych. Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów (95% CI) z odpowiedzią patologiczną spełniającą kryteria pCR.
Odpowiedź kliniczna	FeDeriCa (predefiniowany, eksploracyjny punkt końcowy)	U chorych z guzem o wyjściowej średnicy >2 cm odpowiedź kliniczną klasyfikowano jako „całkowitą odpowiedź”, „częściową odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”, a u chorych z mniejszymi guzami (zakwalifikowanymi do badania z uwagi na dodatni stan węzłów chłonnych) – jako „całkowitą odpowiedź”, „stabilizację choroby” lub „progresję choroby”; zgodnie z rutynową, lokalną praktyką, na podstawie badania fizykalnego piersi lub (dodatkowo) mammografii lub USG. Ocena odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana w okresie leczenia neoadiuwantowego, przed każdym kolejnym cyklem terapii systemowej oraz – dodatkowo – przed leczeniem chirurgicznym (badanie fizykalne i mammografia). Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia odpowiedzi klinicznej (całkowitej lub częściowej).
Ocena długoterminowa		
Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS – ang. <i>invasive disease-free survival</i>)	FeDeriCa, PHranceSCa (predefiniowany, drugorzędowy punkt końcowy)	Bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: czas od pierwszego dnia wolnego od choroby (tj. od dnia pierwotnego leczenia chirurgicznego) do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: wznowa inwazyjnego raka piersi (w tej samej piersi); wznowa miejscowa lub regionalna inwazyjnego raka piersi (po tej samej stronie); wznowa odległa; inwazyjny rak piersi po stronie przeciwległej; zgon, bez względu na przyczynę. Rak piersi <i>in situ</i> (po tej samej stronie lub po stronie przeciwległej) oraz kolejny pierwotny rak w innym umiejscowieniu (w tym raki <i>in situ</i> i nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry) nie były liczone jako progresja ani wznowa. Punkt końcowy oceniany w populacji pacjentek, które zostały poddane leczeniu chirurgicznemu.

Punkt końcowy	Badania	Definicja
		<u>Z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu</u>: czas od pierwszego dnia wolnego od choroby (tj. od dnia pierwotnego leczenia chirurgicznego) do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: wznowa inwazyjnego raka piersi (w tej samej piersi); wznowa miejscowa lub regionalna inwazyjnego raka piersi (po tej samej stronie); wznowa odległa; inwazyjny rak piersi po stronie przeciwległej; zgon, bez względu na przyczynę oraz kolejny pierwotny rak w innym umiejscowieniu (z wyłączeniem raków <i>in situ</i> w dowolnym umiejscowieniu i nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry). Punkt końcowy oceniany w populacji pacjentek, które zostały poddane leczeniu chirurgicznemu.
Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS – <i>event-free survival</i>)	FeDeriCa (predefiniowany, drugorzędowy punkt końcowy)	<u>Bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu</u>: czas od włączenia do badania do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresja raka piersi; wznowa raka piersi; zgon, bez względu na przyczynę. Rak piersi <i>in situ</i> (po tej samej stronie lub po stronie przeciwległej) oraz kolejny pierwotny rak w innym umiejscowieniu (w tym raki <i>in situ</i> i nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry) nie były liczone jako progresja ani wznowa. <u>Z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu</u>: czas od włączenia do badania do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresja raka piersi; wznowa raka piersi; zgon, bez względu na przyczynę oraz kolejny pierwotny rak w innym umiejscowieniu (z wyłączeniem raków <i>in situ</i> w dowolnym umiejscowieniu i nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry).
Czas do wznowy odległej (DRFI – ang. <i>distant recurrence-free interval</i>)	FeDeriCa, PHranceSCa [^] (predefiniowany, drugorzędowy punkt końcowy)	Czas od randomizacji do wystąpienia wznowy odległej raka piersi, tj. ewidentny rak piersi w jakimkolwiek umiejscowieniu (innym niż wznowa miejscowa lub regionalna po tej samej stronie, co guz pierwotny), potwierdzony histologicznie lub rozpoznany klinicznie jako wznowa inwazyjnego raka piersi.
Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>)	FeDeriCa, PHranceSCa (predefiniowany, drugorzędowy punkt końcowy)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
Bezpieczeństwo		
Badanie FeDeriCa: neoadiuwant, adiuwant, cała terapia		
Ocena bezpieczeństwa (wg stopnia nasilenia i ciężkości zdarzeń)		Częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. <i>adverse events</i>), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious AEs</i>) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4. Oceny dokonywano w sposób ciągły, do momentu ukończenia lub przerwania leczenia.
Bezpieczeństwo kardiologiczne	FeDeriCa (ocena bezpieczeństwa – drugorzędowy cel badania)	W ramach oceny bezpieczeństwa kardiologicznego wyróżniono: <u>pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego</u> (ang. <i>primary cardiac safety endpoints</i>) – wystąpienie objawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej (tj. niewydolności serca) w stopniu NYHA III lub IV oraz spadku LVEF o ≥ 10 punktów procentowych (p.p.) względem poziomu wyjściowego, do bezwzględnej wartości LVEF $< 50\%$ lub zgonu sercowego; <u>drugorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego</u> (ang. <i>secondary cardiac safety endpoints</i>) – wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory (niewydolność serca w stopniu NYHA II), zdefiniowanej jako spadek LVEF o ≥ 10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF $< 50\%$, potwierdzony w drugiej ocenie.
Immunogenność		Raportowano częstość pojawiania się w trakcie leczenia lub do 30 dni od zakończenia leczenia (ang. <i>treatment-emergent</i>) przeciwciał skierowanych przeciwko zastosowanym lekom – pertuzumabowi i trastuzumabowi oraz przeciwko rHuPH. Przeprowadzono także

Punkt końcowy	Badania	Definicja
		eksploracyjną analizę potencjalnego wpływu występowania przeciwciał na farmakokinetykę (C_{trough} w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem) stosowania ocenianej interwencji.
Badanie PhranceSCa: adiuwant		
Ocena bezpieczeństwa	PHranceSCa (II-rzędowy cel badania)	• Częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (AEs – ang. <i>adverse events</i>), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious AEs</i>) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4.0. Oceny dokonywano w sposób ciągły, w fazie <i>cross-over</i> (cykle 1-6), jak i w fazie kontynuacji leczenia (cykl 7 i kolejne). • Predefiniowane zdarzenia niepożądane, które podlegały monitorowaniu zostały wyróżnione na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu i obejmowały: reakcje nadwrażliwości, reakcje związane z podaniem (ARRs – <i>administration-related reactions</i>), zaburzenia czynności serca, biegunkę w stopniu ≥ 3, wysypka/reakcje skórne, zapalenie błony śluzowej, śródmiąższową chorobę płuc (ILD – <i>interstitial lung disease</i>), neutropenię i gorączkę neutropeniczną, zdarzenia płucne mogące występować jako ARRy oraz zdarzenia związane z ciężką i u noworodków.
Profil farmakokinetyczny		
Ocena przed podaniem 8 dawki leczenia systemowego, tj. 4 dawki leków anty-HER2		
Minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (I-rzędowy punkt końcowy badania)	Stężenie pertuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 7 – przed podaniem dawki leku w cyklu 8. Pierwszorzędnym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PH stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+H. Wynik w każdej z grup wyrażono jako średnią (SD) i średnią geometryczną – GM (współczynnik zmienności – %CV).
Minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	Stężenie trastuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 7 – przed podaniem dawki leku w cyklu 8. Drugorzędnym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PH stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+H. Wynik w każdej z grup wyrażono jako średnią (SD) i średnią geometryczną – GM (współczynnik zmienności – %CV).
Inne raportowane wyniki farmakokinetyczne	FeDeriCa (eksploracyjne, farmakokinetyczne punkty końcowe)	Raportowano także następujące, inne farmakokinetyczne punkty końcowe – wszystkie oceniane w cyklu 7: • maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{max} pertuzumabu) – średnia (SD); • czas do osiągnięcia C_{max} pertuzumabu (T_{max} pertuzumabu) – średnia (SD); • pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC_{0-21} pertuzumabu) – średnia (SD) i GM (%CV); • maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{max} trastuzumabu) – średnia (SD); • czas do osiągnięcia C_{max} trastuzumabu (T_{max} trastuzumabu) – średnia (SD); • pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC_{0-21} trastuzumabu) – średnia (SD) i GM (%CV);
Ocena przed podaniem 13 dawki leczenia systemowego (adiuant)		
Minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 12 (przed dawką w cyklu 13)	FeDeriCa (eksploracyjny, farmakokinetyczny punkt końcowy badania)	Stężenie pertuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 12 – przed podaniem dawki leku w cyklu 13. Wynik oceny podano jako iloraz średnich geometrycznych (GMR) C_{trough} w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H z 90% CI.
Minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu)	FeDeriCa (eksploracyjny, farmakokinetyczny punkt)	Stężenie trastuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 12 – przed podaniem dawki leku w cyklu 13. Wynik oceny podano jako iloraz średnich geometrycznych (GMR) C_{trough} w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H z 90% CI.

Punkt końcowy	Badania	Definicja
w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	końcowy badania	
Ocena drogi podania terapii anty-HER2		
Ocena drogi podania przez pacjentki		
Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (kwestionariusz PPQ – <i>Patient Preference Questionnaire</i>)	PHrancelSCa (I-rzędowy punkt końcowy badania)	- Pierwszorzędnym punktem końcowym badania PHrancelSCa był odsetek chorych wskazujących SC-FDC-PH jako terapię preferowaną w odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. - Dodatkowo, w odpowiedziach na 2 i 3 pytanie w kwestionariuszu, pacjentki określały siłę preferencji terapii wskazanej jako preferowaną oraz wskazywały przyczyny preferencji wybranej terapii (drogi podania). - Oceny dokonywano po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> badania (tj. po podaniu leków w 6 cyklu leczenia adiuwantowego).
Wybór terapii do kontynuacji leczenia	PHrancelSCa	Odsetek chorych, które wybrały SC-FDC-PH lub IV-P+H do kontynuacji leczenia adiuwantowego po zakończeniu leczenia w fazie <i>cross-over</i> stanowił behawioralny wskaźnik preferencji wobec danej drogi podania. Oceniano również spójność tego wskaźnika z preferencją zadeklarowaną w kwestionariuszu PPQ.
Jakość życia (kwestionariusz TASQ – <i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i>)	PHrancelSCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	- Oceny wpływu drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem na jakość życia pacjentek, dokonywano dwoma wariantami kwestionariusza TASQ: TASQ-SC (po leczeniu SC-FDC-PH) i TASQ-IV (po leczeniu IV-P+H), w zależności od leczenia, które otrzymywała pacjentka na danym etapie. - Ocena obejmowała 5 domen QoL: wpływ na funkcjonowanie fizyczne, wpływ na funkcjonowanie psychiczne, wpływ na aktywności życia codziennego, komfort i zadowolenie z leczenia; 3 dodatkowe pytania kwestionariusza dotyczyły oceny dostępności czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem, wpływu czasu trwania podania leku na ten czas oraz preferowanej drogi podania. - Oceny dokonywano po ukończeniu pierwszego i drugiego etapu fazy <i>cross-over</i> (po podaniu leków w cyklu 3 i w cyklu 6).
Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i>)	PHrancelSCa	Średnia zmiana wartości wskaźnika EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> względem wartości wyjściowej, z 95% CI.
Ocena drogi podania przez personel medyczny		
Ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ – <i>Healthcare Professional Questionnaires</i>)	PHrancelSCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	- Oceny drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem z perspektywy personelu medycznego opiekującego się pacjentkami przeprowadzono za pomocą kwestionariusza HCPQ, w gabinecie zabiegowym oraz pokoju przygotowywania leków. - Przedmiotem oceny była postrzegana czasochłonność i pracochłonność podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygoda) stosowania obu postaci terapii. - Oceny dokonywano po każdym cyklu, po ukończeniu pierwszego i drugiego etapu fazy <i>cross-over</i> (po podaniu leków w cyklu 3 i w cyklu 6) lub po ukończeniu fazy <i>cross-over</i> – odpowiednio do przedmiotu oceny w danym pytaniu.
† ocena pCR nie była I- ani II-rzędowym punktem końcowym badania, niemniej oszacowanie liczebności próby uwzględniało także ocenę tego punktu końcowego (liczba włączonych chorych jest wystarczająca do precyzyjnej oceny i porównania odsetków pCR w obu grupach badania); ^ w protokole badania PHrancelSCa na określenie tego punktu końcowego użyto terminu „przeżycie bez wznowy odległej” (ang. <i>distant disease-free survival</i>), niemniej jego definicja była identyczna jak definicja DRFI w badaniu FeDeriCa i nie obejmowała zgonów; z tego względu nazewnictwo wspomnianych punktów końcowych ujednolicono w analizie własnej		

5.5 Heterogeniczność

Jak wskazano w rozdziale dotyczącym ocenianych punktów końcowych (rozdz. 5.4), w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa oceniano, w sposób umożliwiający dokonanie porównania postaci SC-FDC-PH i IV-P+H, odmienne punkty końcowe, z wyjątkiem bezpieczeństwa, które oceniono w obu próbach. Niemniej, dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne z badań FeDeriCa i PHranceSCa pochodzą z różnych etapów terapii i/lub odmiennych okresów obserwacji:

- Tylko w badaniu FeDeriCa dokonano oceny bezpieczeństwa leczenia neoadiuwantowego (etap, gdy poza leczeniem anty-HER2 podawana jest konwencjonalna chemioterapia) i całości systemowej terapii okołoperacyjnej (neoadiuwant, w tym CTH + adiuwant).
- W obu próbach oceniono bezpieczeństwo w okresie leczenia adiuwantowego (wyłącznie leki anty-HER2), ale z badania FeDeriCa dostępne są dane obejmujący całość tego etapu, tj. do 14 cykli, natomiast z badania PHranceSCa – dane dotyczące 3 cykli, z fazy randomizowanej (*cross-over*) oraz dane z fazy kontynuacji, tj. okresu podawania pozostałych cykli (liczba cykli zróżnicowana, z uwagi na różnice pomiędzy pacjentkami tego badania pod względem schematów leczenia neoadiuwantowego), w której podział na grupy stosujące porównywane interwencje był nie-losowy i inny, niż w fazie *cross-over*.
- W obu badaniach przeprowadzono analizę długoterminową, obejmującą 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub randomizacji, niemniej tylko w badaniu FeDeriCa możliwe było porównanie skuteczności ocenianej interwencji z komparatorem na podstawie wspomnianych danych długoterminowych (w badaniu PHranceSCa taka ocena nie była możliwa z uwagi na krótkotrwałość fazy randomizowanej i jej sekwencyjny charakter [*cross-over*]). Długoterminowe dane z analizy bezpieczeństwa tylko w badaniu FeDeriCa odnosiły się do porównania randomizowanego pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H; w badaniu PHranceSCa natomiast zaprezentowano zaktualizowane wyniki nierandomizowanej fazy kontynuacji leczenia (kolejne cykle leczenia adiuwantowego, po ukończeniu fazy *cross-over*), w której zdecydowana większość pacjentek była leczona, zgodnie ze swoją preferencją wyrażoną po etapie *cross-over*, postacią SC-FDC-PH; dane z tej fazy podano dla celów poglądowych, ale nie były one przedmiotem formalnej, porównawczej analizy statystycznej.

Z uwagi na wyżej opisane różnice w zakresie schematów badawczych i definicji punktów końcowych (okresów obserwacji) dokonywanie syntezy wyników uzyskanych w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa

uznano za niezasadne. Nie przeprowadzono zatem metaanalizy badań z randomizacją w zakresie żadnego punktu końcowego.

5.6 Skuteczność kliniczna

5.6.1 Skuteczność leczenia neoadiuwantowego

5.6.1.1 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

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

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

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

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PH, n/N (%) [95% CI]	IV-P+H, n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥65 lat	14/26 (53,8%), [33,37; 73,41]	19/33 (57,6%), [39,22; 74,52]	0,94 (0,59; 1,48) p = 0,7758	-0,04 (-0,29; 0,22) p = 0,7746
BMI (wg klasyfikacji WHO)				
Niedowaga (<18,5 kg/m ²)	3/7 (42,9%), [9,90; 81,59]	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	0,50 (0,21; 1,19) p = 0,1178	-0,57 (-1,04; -0,10) p = 0,0178
Norma (18,5 – <25,0 kg/m ²)	70/112 (62,5%), [52,85; 71,47]	71/120 (59,2%), [49,82; 68,05]	1,06 (0,86; 1,30) p = 0,6030	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6029
Nadwaga (25,0 – <30,0 kg/m ²)	49/75 (65,3%), [53,46; 75,96]	45/80 (56,3%), [44,70; 67,32]	1,16 (0,90; 1,50) p = 0,2481	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2447
Otyłość (≥30,0 kg/m ²)	26/54 (48,1%), [34,34; 62,16]	31/49 (63,3%), [48,29; 76,58]	0,76 (0,54; 1,08) p = 0,1257	-0,15 (-0,34; 0,04) p = 0,1183
Podtyp histologiczny nowotworu				
Rak inwazyjny NST	117/197 (59,4%), [52,18; 66,31]	114/194 (58,8%), [51,49; 65,77]	1,01 (0,86; 1,19) p = 0,8995	0,01 (-0,09; 0,10) p = 0,8995
Inwazyjny rak zrzakowy	9/13 (69,2%), [38,57; 90,91]	10/16 (62,5%), [35,43; 84,80]	1,11 (0,66; 1,87) p = 0,7025	0,07 (-0,28; 0,41) p = 0,7024
Inwazyjny rak brodawkowaty	0/1 (0,0%), [0; 97,50]	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	0,50 (0,04; 7,10) p = 0,6087	-0,50 (-1,32; 0,32) p = 0,2348
Rak śluzowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	1/3 (33,3%), [0,84; 90,57]	1,50 (0,18; 12,46) p = 0,7074	0,17 (-0,71; 1,04) p = 0,7087
Rak apokrynowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	0,57 (0,17; 1,88) p = 0,3570	-0,50 (-1,15; 0,15) p = 0,1329
Inne	20/33 (60,6%), [42,14; 77,09]	21/34 (61,8%), [43,56; 77,83]	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9225	-0,01 (-0,24; 0,22) p = 0,9225
Stopień złośliwości histologicznej nowotworu				
GX	2/4 (50,0%), [6,76; 93,24]	2/2 (100,0%), [15,81; 100]	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3226	-0,50 (-1,11; 0,11) p = 0,1071
G1	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	4/9 (44,4%), [13,70; 78,80]	1,50 (0,51; 4,43) p = 0,4632	0,22 (-0,40; 0,85) p = 0,4855
G2	66/116 (56,9%), [47,38; 66,06]	73/119 (61,3%), [51,98; 70,13]	0,93 (0,75; 1,15) p = 0,4888	-0,04 (-0,17; 0,08) p = 0,4876
G3	59/90 (65,6%), [54,80; 75,26]	49/80 (61,3%), [49,70; 71,94]	1,07 (0,85; 1,35) p = 0,5623	0,04 (-0,10; 0,19) p = 0,5607
Nieznany	19/35 (54,3%), [36,65; 71,17]	22/42 (52,4%), [36,42; 68,00]	1,04 (0,68; 1,58) p = 0,8673	0,02 (-0,20; 0,24) p = 0,8675
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	69/118 (58,5%), [49,04; 67,47]	88/144 (61,1%), [52,64; 69,12]	0,96 (0,78; 1,17) p = 0,6660	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6650
Po menopauzie	79/130 (60,8%), [51,82; 69,21]	61/106 (57,5%), [47,57; 67,09]	1,06 (0,85; 1,31) p = 0,6179	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6165

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PH, n/N (%) [95% CI]	IV-P+H, n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieznany	0/0	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	na.	na.
Rasa				
Biała	99/165 (60,0%), [52,10; 67,54]	99/164 (60,4%), [52,44; 67,91]	0,99 (0,83; 1,18) p = 0,9460	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9460
Azjatycka	31/51 (60,8%), [46,11; 74,16]	26/54 (48,1%), [34,34; 62,16]	1,26 (0,89; 1,80) p = 0,1967	0,13 (-0,06; 0,32) p = 0,1900
Czarna	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	1,40 (0,60; 3,26) p = 0,4349	0,33 (-0,24; 0,91) p = 0,2555
Rdzena Ameryki Płn.	6/10 (60,0%), [26,24; 87,84]	8/10 (80,0%), [44,39; 97,48]	0,75 (0,41; 1,36) p = 0,3420	-0,20 (-0,59; 0,19) p = 0,3173
Mieszana	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	1,33 (0,27; 6,61) p = 0,7246	0,17 (-0,71; 1,04) p = 0,7087
Nieznana	7/16 (43,8%), [19,75; 70,12]	14/19 (73,7%), [48,80; 90,85]	0,59 (0,32; 1,10) p = 0,0978	-0,30 (-0,61; 0,01) p = 0,0613

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

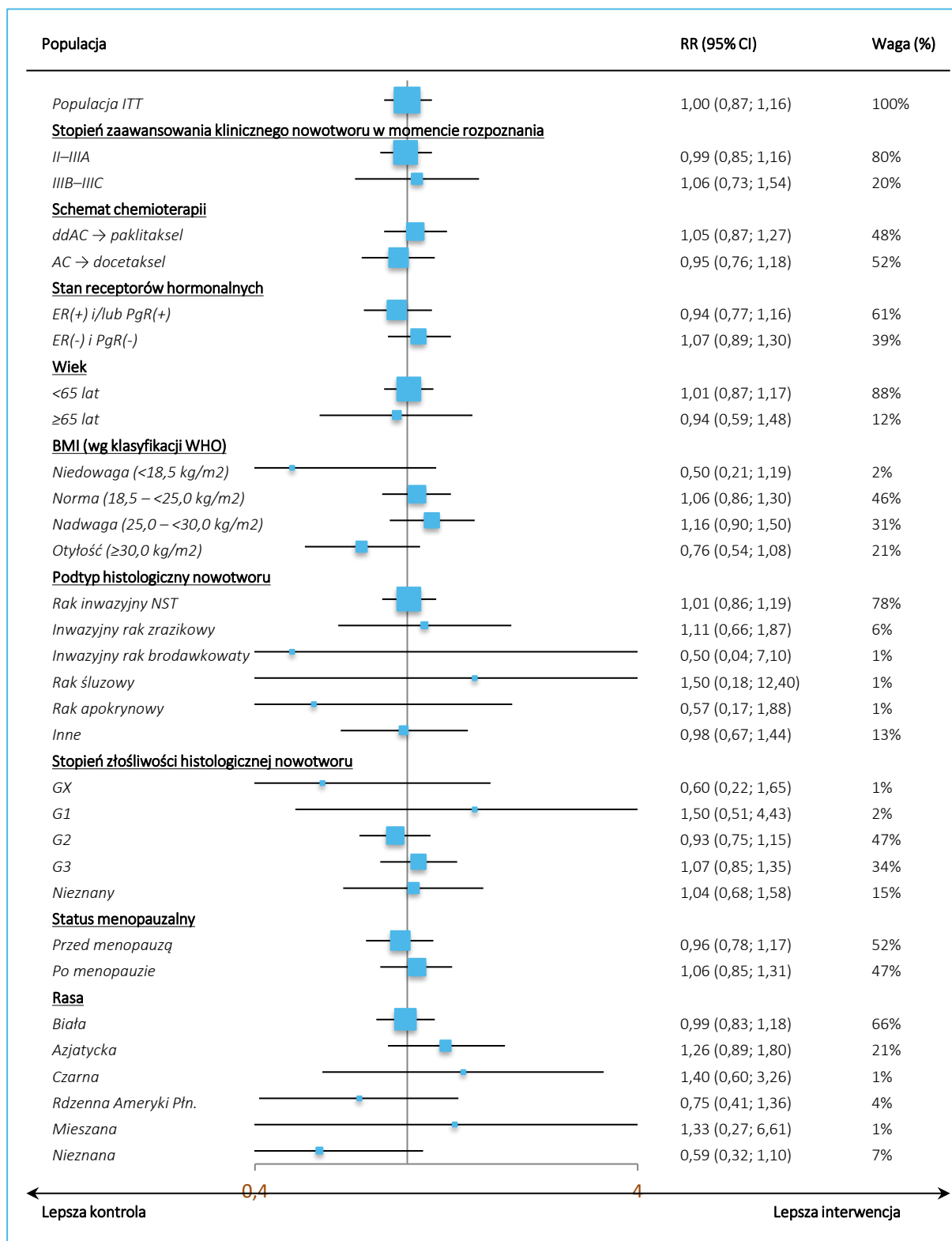
† wartość MD podana w publikacji (w punktach procentowych): 0,15 (95% CI: -8,67; 8,97) p.p.

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

W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR były wysoce zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w podgrupach wyodrębnionych względem wyjściowego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, zastosowanego schematu CTH, stanu receptorów hormonalnych, wieku i statusu menopauzalnego. Nie było również zauważalnych różnic pomiędzy skutecznością porównywanych terapii u chorych z BMI w normie i z nadwagą; u chorych rasy białej, u pacjentek z guzem o złośliwości G1, G2 lub G3; a także w podgrupie z najczęściej występującymi podtypami histologicznymi raka piersi, tj. rakiem inwazyjnym NST i zrazikowym. Liczbowo większe, lecz nieistotne statystycznie różnice w częstości pCR pomiędzy postaciami SC i IV terapii były widoczne w niektórych podgrupach o bardzo małej liczebności: u chorych z niedowagą (podstawą wnioskowania o istotności statystycznej jest parametr RR), rzadkimi podtypami histologicznymi raka piersi (inwazyjny rak brodawkowaty, rak śluzowy i apokrynowy), guzem o nieokreślonej lub niskiej złośliwości (GX, G1) oraz pacjentek ras innych niż biała. Podgrupy te jednak obejmowały bardzo niewiele (1–5%) pacjentek, w związku z czym dotyczące ich oszaco-

wania cechowały się bardzo niską precyzją (bardzo szerokie 95% CI). Dwie z podgrup o wynikach odbiegających od uzyskanych w populacji ITT, chore z otyłością ($\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) i pacjentki rasy azjatyckiej, obejmowało większą liczbę pacjentek – w obu przypadkach 21% analizowanej próby. U chorych z otyłością ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) pCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 63% chorych w grupie IV-P+H; $\text{RR} = 0,76$ (95% CI: 0,54; 1,08), $p = 0,1257$. W podgrupie chorych rasy azjatyckiej pCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PH i 48% chorych w grupie IV-P+H; $\text{RR} = 1,26$ (95% CI: 0,89; 1,80), $p = 0,1967$. W żadnym jednak przypadku obserwowane różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego. Wyniki analizy podgrup przedstawiono także na wykresie.

Wykres 4. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].



5.6.1.2 Odpowiedź kliniczna

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

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

5.6.2 Skuteczność długoterminowa (cała terapia + obserwacja)

5.6.2.1 Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS)

Oceny przeżycia bez wznowy inwazyjnej raka piersi (iDFS), od dnia leczenia chirurgicznego, dokonano w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa, w długoterminowej obserwacji (odpowiednio, co najmniej 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub co najmniej 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki). Wyodrębnienie iDFS dla grup SC-FDC-PH i IV-P+H oraz dokonanie porównania pomiędzy tymi grupami było jednak możliwe wyłącznie w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonym w schemacie porównania grup równoległych.

Wyniki oceny iDFS w RCT FeDeriCa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS) SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja chorych poddanych leczeniu operacyjnemu) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EUCCTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PH (N = 234)			IV-P+H (N = 239)			HR (95% CI), p
n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
Definicja iDFS bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu						
26	1 rok:	no. (bd.)	23	1 rok:	no. (bd.)	1,20 (0,68; 2,11)†

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

SC-FDC-PH (N = 234)			IV-P+H (N = 239)			HR (95% CI), p
n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
(11,1%)	97,37% (95,30%; 99,45%)		(9,6%)	96,07% (93,55%; 98,59%)		p = 0,5216
	2 lata:			2 lata:		
	90,75% (86,98%; 94,52%)			92,98% (89,66%; 96,30%)		
	3 lata:			3 lata:		
	89,86% (85,93%; 93,79%)			90,71% (86,93%; 94,50%)		
	4 lata:			4 lata:		
	88,5% (84,3%; 92,7%)			89,5% (85,4%; 93,6%) [‡]		
Definicja iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu						
	1 rok:			1 rok:		
	96,94% (94,70%; 99,17%)			95,63% (92,99%; 98,28%)		
	2 lata:			2 lata:		
bd.	89,44% (85,44%; 93,43%)	no (bd.)	bd.	92,10% (88,60%; 95,60%)	no (bd.)	1,15 (0,68; 1,97), p = 0,5992
	3 lata:			3 lata:		
	88,54% (84,40%; 92,69%)			89,39% (85,37%; 93,40%)		
	4 lata:			4 lata:		
	87,64% (83,35%; 91,93%)			88,27% (84,01%; 92,53%)		

[^] estymator Kaplana-Meiera;

[†] do tabeli wykstrahowano dane liczbowe z posteru *Jackisch 2024* i rejestrów badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854); w abstrakcie konferencyjnym *Jackisch 2024* podano HR = 1,13 (95% CI: 0,64; 1,97);

[‡] do tabeli wykstrahowano dane liczbowe z abstraktu konferencyjnego *Jackisch 2024*; w rejestrach badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) podano 89,60% (85,54%; 93,65%)

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, wznowa inwazyjnego raka piersi lub zgon występowały ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 11,1% vs 9,6%; HR = 1,20 (95% CI: 0,68; 2,11), p = 0,5216. Szacowane, co najmniej 4-letnie przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H wyniosło, odpowiednio, 88,5% (95% CI: 84,3%; 92,7%) i 89,5% (95% CI: 85,4%; 93,6%). W porównaniu iDFS według definicji poszerzonej o zdarzenie wystąpienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu uzyskano bardzo zbliżone wyniki, wskazujące na porównywalną skuteczność długoterminową leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w postaci produktu złożonego i leczenia skojarzonego odrębnymi produktami.

W badaniu PHranceSCa, z uwagi na zastosowany schemat badawczy (*cross-over* po 3 cykle leczenia każda z porównywanych postaci terapii), nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny iDFS pomiędzy fazami SC-FDC-PH i IV-P+H. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono na całą populację badania (wszystkie włączane pacjentki przeszły leczenie chirurgiczne) oraz w podziale na grupy losowo przydzielone do leczenia anty-HER2 w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i w kolejności SC-FDC-PH→IV-P+H. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n (%) N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, n (%) N = 80	Cała populacja ITT, n (%) N = 160
Definicja iDFS bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu			
Wystąpienie zdarzenia iDFS	6 (7,5%)	5 (6,3%)	11 (6,9%) [†]
• Wznowa odległa – OUN	3	2	5
• Wznowa odległa – poza OUN	2	2	4
• Wznowa miejscowa lub regionalna	1	1	2
• Rak drugiej piersi	0	0	0
• Zgon niepoprzedzony zdarzeniem	0	0	0
Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	1 rok: 96,20% (91,99%; 100,00%) 2 lata: 93,64% (88,24%; 99,03%) 3 lata: 92,32% (86,41%; 98,23%)	1 rok: 100% (100%; 100%) 2 lata: 97,38% (93,80%; 100%) 3 lata: 96,03% (91,63%; 100%)	1 rok: 98,10% (95,96%; 100%) 2 lata: 95,51% (92,25%; 98,76%) 3 lata: 94,17% (90,47%; 97,87%) [†]
Definicja iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu			
Wystąpienie zdarzenia iDFS	7 (8,8%)	5 (6,3%)	12 (7,5%)
Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	1 rok: 94,94% (90,10%; 99,77%) 2 lata: 92,37% (86,50%; 98,24%) 3 lata: 91,05% (84,72%; 97,38%)	1 rok: 100% (100%; 100%) 2 lata: 97,38% (93,80%; 100%) 3 lata: 96,03% (91,63%; 100%)	1 rok: 97,46% (95,00%; 99,92%) 2 lata: 94,87% (91,40%; 98,33%) 3 lata: 93,53% (89,65%; 97,41%)

[^] estymator Kaplana-Meiera;

[†] do tabeli wyekstrahowano dane liczbowe z posteru O'Shaughnessy 2023 i rejestrów badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854); w abstrakcie konferencyjnym O'Shaughnessy 2023 podano wystąpienie 6 (3,8%) zdarzeń iDFS, i 3 letnie przeżycie bez zdarzenia iDFS wynoszące 97,4% (95% CI: 94,9%; 99,9%)

W długoterminowej obserwacji w badaniu PHranceSCa zdarzenie iDFS odnotowano u 6,9% włączonych pacjentek. Co najmniej 3 lata bez inwazyjnej wznowy raka piersi przeżyło 93,5% (95% CI: 89,6%; 97,4%) chorych. Przeżycie 3-letnie bez wznowy inwazyjnej raka piersi było zbliżone w ramionach badania, niezależnie od wylosowanej sekwencji stosowania terapii SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie randomizowanej; odpowiednio 92,32% (95% CI: 86,41%; 98,23%) i 96,03% (95% CI: 91,63%; 100%) w grupach leczonych

w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i SC-FDC-PH→IV-P+H. W porównaniu iDFS według definicji poszerzonej o zdarzenie wystąpienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu uzyskano bardzo zbliżone wyniki, wskazujące, że kolejność stosowania porównywanych postaci terapii anty-HER2 w randomizowanej fazie leczenia adiuwantowego nie miało znaczenia dla długoterminowej skuteczności „podwójnej blokady” anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem.

5.6.2.2 Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS)

Ocenę przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), od dnia włączenia do badania, przeprowadzono w badaniu FeDeriCa, w długoterminowej obserwacji (co najmniej 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę). Dostępne wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PH (N = 248)			IV-P+H (N = 252)			HR (95% CI), p
n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia^ (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
Definicja EFS bez uwzględnienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu						
32 (12,9%)	1 rok: 97,95% (96,18%; 99,73%)	no. (bd.)	29 (11,5%)	1 rok: 96,79% (94,60%; 98,98%)	no. (bd.)	1,20 (0,72; 1,98), p = 0,4844
	2 lata: 91,67% (88,17%; 95,16%)			2 lata: 92,29% (88,96%; 95,62%)		
	3 lata: 88,29% (84,21%; 92,37%)			3 lata: 89,77% (85,96%; 93,57%)		
	4 lata: 86,57% (82,24%; 90,90%)			4 lata: 88,47% (84,44%; 92,49%)		
	Definicja EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu					
bd.	1 rok: 97,54% (95,59%; 99,48%)	no. (bd.)	bd.	1 rok: 96,38% (94,06%; 98,70%)	no. (bd.)	1,16 (0,71; 1,88), p = 0,5474
	2 lata: 90,41% (86,69%; 94,14%)			2 lata: 91,47% (87,98%; 94,96%)		
	3 lata: 87,04% (82,78%; 91,30%)			3 lata: 88,53% (84,52%; 92,53%)		
	4 lata: 85,75% (81,31%; 90,18%)			4 lata: 87,22% (83,02%; 91,43%)		

[^] estymator Kaplana-Meiera

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, progresja lub wznowa inwazyjnego raka piersi, lub zgon, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PH

i IV-P+H; odpowiednio 12,9% vs 11,5%; HR = 1,20 (95% CI: 0,72; 1,98), p = 0,4844. Szacowane, co najmniej 4-letnie przeżycie bez progresji lub wznowy inwazyjnej w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H wyniosło, odpowiednio, 86,6% (95% CI: 82,2%; 90,9%) i 88,5% (95% CI: 84,4%; 92,5%). W porównaniu EFS według definicji poszerzonej o zdarzenie wystąpienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu uzyskano bardzo zbliżone wyniki, wskazujące na porównywalną skuteczność długoterminową leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w postaci produktu złożonego i leczenia skojarzonego odrębnymi produktami.

5.6.2.3 Czas do wznowy odległej (DRFI)

Czas od randomizacji do wystąpienia wznowy odległej raka piersi (DRFI) w badaniach FeDeriCa i PHran-ceSCa, w długoterminowej obserwacji (odpowiednio, co najmniej 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub co najmniej 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki). Wyodrębnienie DRFI dla grup SC-FDC-PH i IV-P+H oraz dokonanie porównania pomiędzy tymi grupami było jednak możliwe wyłącznie w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonym w schemacie porównania grup równoległych.

Wyniki oceny DRFI w RCT FeDeriCa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PH (N = 248)			IV-P+H (N = 252)			HR (95% CI), p
n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
19 (7,7%)	1 rok: 99,58% (98,77%; 100,00%)	no. (bd.)	18 (7,1%)	1 rok: 99,59% (98,80%; 100,00%)	no. (bd.)	1,17 (0,61; 2,24), p = 0,6291
	2 lata: 95,37% (92,70%; 98,04%)			2 lata: 95,88% (93,39%; 98,38%)		
	3 lata: 93,23% (90,02%; 96,43%)			3 lata: 93,77% (90,72%; 96,82%)		
	4 lata: 91,92% (88,44%; 95,41%)			4 lata: 92,49% (89,15%; 95,83%)		

[^] estymator Kaplana-Meiera

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, wznowę odległą raka piersi notowano ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 7,7% vs 7,1%; HR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24), p = 0,6291. Szacowany, co najmniej 4-letni okres bez wznowy inwazyjnej w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H osiągnięto u, odpowiednio, 91,9% (95% CI: 88,4%; 95,4%) i 92,5% (95% CI: 89,2%; 95,8%) chorych.

W badaniu PHranceSCa, z uwagi na zastosowany schemat badawczy (*cross-over* po 3 cykle leczenia każda z porównywanych postaci terapii), nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny DRFI pomiędzy fazami SC-FDC-PH i IV-P+H. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono na całą populację badania oraz w podziale na grupy losowo przydzielone do leczenia anty-HER2 w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i w kolejności SC-FDC-PH→IV-P+H. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O’Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n (%) N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, n (%) N = 80	Cała populacja ITT, n (%) N = 160
Wystąpienie zdarzenia DDFS	5 (6,3%)	4 (5,0%)	9 (5,6%)
Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	1 rok: 97,47% (94,00%; 100%)	1 rok: 100% (100%; 100%)	1 rok: 98,73% (96,98%; 100%)
	2 lata: 94,90% (90,04%; 99,77%)	2 lata: 97,38% (93,80%; 100%)	2 lata: 96,14% (93,11%; 99,17%)
	3 lata: 93,58% (88,14%; 99,03%)	3 lata: 96,03% (91,63%; 100%)	3 lata: 94,80% (91,30%; 98,31%)

[^] estymator Kaplana-Meiera.

W długoterminowej obserwacji w badaniu PHranceSCa wznowę odległą raka piersi obserwowano u 5,6% włączonych pacjentek. Co najmniej 3 lata bez wznowy odległej raka piersi stwierdzono u 94,8% (95% CI: 91,3%; 98,3%) chorych włączonych do badania. Szacowany odsetek pacjentek z co najmniej 3-letnim okresem do wznowy odległej był zbliżony w ramionach badania, niezależnie od wylosowanej sekwencji stosowania terapii SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie randomizowanej; odpowiednio 93,6% (95% CI: 88,1%; 99,0%) i 96,0% (95% CI: 91,6%; 100%) w grupach leczonych w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i SC-FDC-PH→IV-P+H.

5.6.2.4 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) oceniono w populacjach ITT obu badań z randomizacją włączonych do przeglądu. Oceny OS dokonano w długoterminowej obserwacji (odpowiednio, co najmniej 3 lata od zakończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę lub co najmniej 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki). Wyodrębnienie OS dla grup SC-FDC-PH i IV-P+H oraz dokonanie porównania pomiędzy tymi grupami było jednak możliwe wyłącznie w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonym w schemacie porównania grup równoległych.

Wyniki oceny OS w RCT FeDeriCa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PH (N = 248)			IV-P+H (N = 252)			HR (95% CI), p
n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	mediana (95% CI) [mies.]	
14 (5,6%)	1 rok: 99,19% (98,06%; 100,00%)	no. (bd.)	12 (4,8%)	1 rok: 99,60% (98,82%; 100,00%)	no. (bd.)	1,26 (0,58; 2,72), p = 0,5609
	2 lata: 96,68% (94,42%; 98,94%)			2 lata: 98,38% (96,80%; 99,95%)		
	3 lata: 95,83% (93,30%; 98,36%)			3 lata: 96,73% (94,50%; 98,96%)		
	4 lata: 94,13% (91,14%; 97,11%)			4 lata: 95,47% (92,86%; 98,09%)		

[^] estymator Kaplana-Meiera

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, zgony, bez względu na ich przyczynę, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H; odpowiednio 5,6% vs 4,8%; HR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,72), p = 0,5609. Szacowane, co najmniej 4-letnie przeżycie wolne od wznowy inwazyjnej w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H wyniosło, odpowiednio, 94,1% (95% CI: 91,1%; 97,1%) i 95,5% (95% CI: 92,9%; 98,1%).

W badaniu PHranceSCa, z uwagi na zastosowany schemat badawczy (*cross-over* po 3 cykle leczenia każda z porównywanych postaci terapii), nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny OS pomiędzy fazami SC-FDC-PH i IV-P+H. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono na całą populację badania oraz w podziale na grupy losowo przydzielone do leczenia anty-HER2 w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i w kolejności SC-FDC-PH→IV-P+H. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n (%) N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, n (%) N = 80	Cała populacja ITT, n (%) N = 160
Zgon	2† (2,5%)	0 (0,0%)	2† (1,3%)
Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	1 rok: 100% (100%; 100%)	1 rok: 100% (100%; 100%)	1 rok: 100% (100%; 100%)
	2 lata: 98,73% (96,27%; 100%)	2 lata: 100% (100%; 100%)	2 lata: 99,36% (98,12%; 100%)

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n (%) N = 80	SC-FDC-PH→IV-P+H, n (%) N = 80	Cała populacja ITT, n (%) N = 160
	3 lata: 97,44% (93,93%; 100%)	3 lata: 100% (100%; 100%)	3 lata: 98,71% (96,92%; 100%)

[^] estymator Kaplana-Meiera;

[†] oba odnotowane zgony wystąpiły w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (NCT03674112)

W długoterminowej obserwacji w badaniu PHranceSCa stwierdzono ogółem dwa zgony (1,3%). Szacowane, 3-letnie OS wynosiło ogółem 98,7% (95% CI: 96,9%; 100%). Szacowany odsetek pacjentek z co najmniej 3-letnim OS był zbliżony w ramionach badania, niezależnie od wylosowanej sekwencji stosowania terapii SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie randomizowanej; odpowiednio 97,4% (95% CI: 93,9%; 100%) i 100% (95% CI: 100%; 100%) w grupach leczonych w kolejności IV-P+H→SC-FDC-PH i SC-FDC-PH→IV-P+H.

5.7 Farmakokinetyka

Porównanie grup leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono w badaniu FeDeriCa. W pierwszym rzędzie ocenie podlegała farmakokinetyka badanych terapii po 7 cyklu leczenia systemowego, przed podaniem (*predose*) dawek pertuzumabu i trastuzumabu w 8 cyklu. Dodatkowo, w ramach analizy końcowej (długoterminowej) wyników badania, przeprowadzono eksploracyjną ocenę farmakokinetyki porównywanych terapii po 12 cyklu leczenia systemowego, tj. przed podaniem (*predose*) dawek pertuzumabu i trastuzumabu w 13 cyklu.

5.7.1 Ocena przed podaniem 8 dawki leczenia systemowego

Analizę farmakokinetyki badanych terapii po 7 cyklu leczenia systemowego, zgodnie z regułami weryfikacji hipotez typu *non-inferiority*, przeprowadzono w populacji *per protocol*. Wyniki oceny farmakokinetycznej, opublikowanej w pracy Tan 2021, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Profil farmakokinetyczny (C_{trough} , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-21}) pertuzumabu i trastuzumabu w 7 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PH		IV-P+H		GMR [†] (90% CI)	Dolna granica 90% CI >0,8 ^{††}
		N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)	N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)		
Parametry farmakokinetyki pertuzumabu w 7 cyklu (przed dawką w cyklu 8)							
C_{trough} [^] [µg/ml]	Średnia (SD)	206	93,7 (31,5)	203	78,5 (26,8)	nd.	nd.
	GM (%CV)	206	88,7 (33,6)	203	72,4 (34,1)	1,22 (1,14 ; 1,31)	TAK

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

^ I-rzędowy punkt końcowy badania FeDeriCa;

^^ II-rzędowy punkt końcowy badania FeDeriCa

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

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

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

- w analizie podgrup w percentylach beztłuszczowej masy ciała, wyjściowego stężenia albumin i regionu wszystkie ilorazy średnich geometrycznych analizowanych miar ekspozycji na pertuzumab, tj. C_{trough} , C_{max} i AUC w cyklu 7, pozostawały w zakresach 0,8–1,25 względem wartości wyznaczonych dla typowej pacjentki (z wyjątkiem pacjentki w 5 percentylu beztłuszczowej masy ciała); mediany wartości C_{trough} oszacowane w modelu farmakokinetycznym dla chorych w wieku ≤ 65 lat i w wieku > 65 lat były zbliżone (82,7 $\mu\text{g/ml}$; zakres: 9,0–208,6 $\mu\text{g/ml}$ vs 80,8 $\mu\text{g/ml}$; 32,7–156,9 $\mu\text{g/ml}$); zgodnie z oczekiwaniami ekspozycja na pertuzumab była niższa u pacjentek o wyższej masie ciała; wartości C_{trough} wynosiły > 20 $\mu\text{g/ml}$ u wszystkich analizowanych pacjentek w grupie SC-FDC-PH (243/243) i u 99,6% (245/246) chorych w grupie IV-P+H;
- obserwowana farmakokinetyka trastuzumabu podawanego razem z pertuzumabem w postaci FDC była adekwatnie przewidywana przez model farmakokinetyczny skonstruowany w oparciu o dane z badania HannaH (w którym trastuzumab w postaci SC stosowano w skojarzeniu z pertuzumabem podawanym IV) – nie stwierdzono wpływu (interakcji) łącznego podawania pertuzumabu z trastuzumabem w postaci FDC na farmakokinetykę trastuzumabu;
- oszacowana w modelu farmakokinetycznym mediana C_{trough} pertuzumabu w cyklu 7 u pacjentek w grupie SC-FDC-PH, była nieznacznie wyższa u chorych, u których uzyskano pCR niż u chorych, u których nie uzyskano pCR (92 $\mu\text{g/ml}$ vs 86 $\mu\text{g/ml}$); niezależnie od tej różnicy całkowite odsetki chorych, u których uzyskano pCR w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H w analizowanej populacji analizy *exposure-response* były porównywalne (60,9% vs 61,0%); mediana AUC oszacowana w modelu była zbliżona u pacjentek, u których uzyskano i nie uzyskano pCR (2607 $\mu\text{g/ml/dzień}$ vs 2532 $\mu\text{g/ml/dzień}$); rozkład odsetków chorych z pCR wg kwartyli ekspozycji na pertuzumab nie wykazywał widocznego trendu; w analizie regresji, po korekcie względem stanu receptorów hormonalnych, nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy przewidywaną przez model farmakokinetyczny ekspozycją na pertuzumab a odsetkiem pCR;
- w grupie SC-FDC-PH odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs) był nieznacznie wyższy u chorych z niską ekspozycją na pertuzumab (1 i 2 kwartyli C_{max} w cyklu 7) w porównaniu z tym odsetkiem u chorych z wyższą ekspozycją (3 i 4 kwartyli); wartości C_{max} pertuzumabu w wyższych kwartylach nie były związane z wyższymi odsetkami AEs; żadnych trendów związku pomiędzy ekspozycją na pertuzumab a AEs nie stwierdzono również w przypadku ryzyka AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, ciężkich AEs, biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia, neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, zdarzeń kardiologicznych, reakcji związanych ze wstrzyknięciem (jakiegokolwiek stopnia, które wy-

stąpiły w okresie 24 godzin w związku z podaniem SC-FDC-PH) ani jakichkolwiek reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji związanej z SC-FDC-PH; analogiczne wyniki uzyskano dla wartości AUC w 7 cyklu.

5.7.2 Ocena przed podaniem 13 dawki leczenia systemowego

Wyniki eksploracyjnej oceny farmakokinetycznej w fazie adiuwantowej (przed podaniem dawek pertuzumabu i trastuzumabu w 13 cyklu leczenia systemowego), dostępnej w doniesieniu konferencyjnym *Jackisch 2024*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Profil farmakokinetyczny (C_{trough}) pertuzumabu i trastuzumabu w 12 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej) – analiza długoterminowa (*Jackisch 2024*) [adiuwant].

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PH		IV-P+H		GMR† (90% CI)	Dolna granica 90% CI >0,8††
		N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)	N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)		
Parametry farmakokinetyki pertuzumabu w 12 cyklu (przed dawką w cyklu 13, pooperacyjnym)							
C _{trough} [^] [µg/ml]	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	nd.
	GM (%CV)	bd.	bd.	bd.	bd.	1,25 (1,17; 1,33)	TAK
Parametry farmakokinetyki trastuzumabu w 12 cyklu (przed dawką w cyklu 13, pooperacyjnym)							
C _{trough} [^] [µg/ml]	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	nd.
	GM (%CV)	bd.	bd.	bd.	bd.	1,39 (1,29; 1,50)	TAK

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

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

^ eksploracyjny punkt końcowy badania FeDeriCa

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia (C_{trough}) pertuzumabu w surowicy w cyklu 12 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,25 (90% CI: 1,17; 1,33), a C_{trough} trastuzumabu – 1,39 (90% CI: 1,29; 1,50). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin* dla I-rzędowego punktu końcowego) , co potwierdza, że także w etapie leczenia adiuwantowego stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

5.8 Bezpieczeństwo

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

5.8.1.1 Ogólny profil zdarzeń niepożądanych

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

Analiza główna

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

Tabela 22. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 ciężkie AE związane z którymkolwiek z badanych leków [^]	26/248 (10,5%)	25/252 (9,9%)	1,06 (0,63; 1,78) p = 0,8352	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8352
AE prowadzące do zgonu	1†/248 (0,4%)	1††/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

Analiza zaktualizowana

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

Tabela 23. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia].

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Punkt końcowy	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażli- wości**	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541	4/248 (1,6%)	4/252 (1,6%)	1,02 (0,26; 4,02) p = 0,9818	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9818
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażli- wości w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknię- ciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	24/248 (9,7%)	32/252 (12,7%)	0,76 (0,46; 1,26) p = 0,2863	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2832	43/248 (17,3%)	12/252 (4,8%)	3,64 (1,97; 6,74) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001	55/248 (22,2%)	39/252 (15,5%)	1,43 (0,99; 2,08) p = 0,0573	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0545
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknię- ciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305
Ciężka (ang. <i>serious</i>) wysypka/reakcja skórna	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ciężka (ang. <i>serious</i>) wysypka/reakcja skórna w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–
Biegunka	148/248 (59,7%)	138/252 (54,8%)	1,09 (0,94; 1,27) p = 0,2672	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2661	43/248 (17,3%)	53/252 (21,0%)	0,82 (0,57; 1,18) p = 0,2959	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2937	153/248 (61,7%)	149/252 (59,1%)	1,04 (0,91; 1,20) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5572
Biegunka w stopniu ≥3	18/248 (7,3%)	10/252 (4,0%)	1,83 (0,86; 3,88) p = 0,1160	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1095	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305	18/248 (7,3%)	13/252 (5,2%)	1,41 (0,70; 2,81) p = 0,3332	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3306
Dysfunkcja serca	33/248 (13,3%)	36/252 (14,3%)	0,93 (0,60; 1,44) p = 0,7510	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7508	20/248 (8,1%)	33/252 (13,1%)	0,62 (0,36; 1,04) p = 0,0714	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0663	53/248 (21,4%)	66/252 (26,2%)	0,82 (0,59; 1,12) p = 0,2074	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2048

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Punkt końcowy	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC- PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dysfunkcja serca w stopniu ≥ 3	1/248 (0,4%)	3/252 (1,2%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3208	2/248 (0,8%)	8/252 (3,2%)	0,25 (0,05; 1,18) p = 0,0811	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0565	3/248 (1,2%)	12/252 (4,8%)	0,25 (0,07; 0,89) p = 0,0321	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 169) p = 0,0187
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872	3/248 (1,2%)	1/252 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,11) p = 0,3329	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3091	5/248 (2,0%)	3/252 (1,2%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4673	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4626
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	118/248 (47,6%)	131/252 (52,0%)	0,92 (0,77; 1,09) p = 0,3256	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,3243	31/248 (12,5%)	49/252 (19,4%)	0,64 (0,42; 0,97) p = 0,0366	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 181) p = 0,0331	123/248 (49,6%)	142/252 (56,3%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1318	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1295
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3	79/248 (31,9%)	88/252 (34,9%)	0,91 (0,71; 1,17) p = 0,4679	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4671	10/248 (4,0%)	9/252 (3,6%)	1,13 (0,47; 2,73) p = 0,7877	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7877	82/248 (33,1%)	92/252 (36,5%)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,4196	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4186
Ciężkie zapalenie błony śluzowej (<i>mucositis</i>)	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190
Ciężkie zapalenie błony śluzowej (<i>mucositis</i>) w stopniu ≥ 3	2/248 (0,8%)	4/252 (1,6%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4212	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	2/248 (0,8%)	4/252 (1,6%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4318	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4212

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

** w publikacji *Swain 2023* podano, że w grupie IV-P+H liczba i odsetek pacjentów z reakcją anafilaktyczną lub nadwrażliwością wyniósł 5/252 (2,0%) – nie zmieniło to jednak wnioskowania w oparciu o przedstawienia w tabeli wyniki; po uwzględnieniu danych z publikacji *Swain 2023* RR = 0,81 (95% CI: 0,22; 2,99), p = 0,7554, RD = 0,00 (95% CI: -0,03; 0,02); dodatkowo w publikacji *Swain 2023* zaznaczono, że tylko u 1 (0,4%) chorego w grupie IV-P+H zakończono leczenie z powodu reakcji anafilaktycznej lub nadwrażliwości (dokładnie: reakcje związane z wlewem paklitakselu w 2 stopniu nasilenia);

† zawał serca;

†† urosepsa;

^ przyczyna niewyjaśniona;

^^ niewydolność serca związana z leczeniem

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

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

Analiza długoterminowa

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny długoterminowej bezpieczeństwa, przeprowadzonej w badaniu FeDeriCa po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią włączoną pacjentkę. Przedstawione częstości zdarzeń dotyczą okresu leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego łącznie.

Tabela 24. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadiuwant + adiuwant].

Punkt końcowy	Neoadiuwant + adiuwant			
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	248/248 (100,0%)	251/252 (99,6%)	1,00 (0,99; 1,02) p = 0,4841	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
≥1 AE w stopniu ≥3	132/248 (53,2%)	149/252 (59,1%)	0,90 (0,77; 1,05) p = 0,1848	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1829
≥1 ciężkie AE	49/248 (19,8%)	52/252 (20,6%)	0,96 (0,68; 1,36) p = 0,8071	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8071
≥1 ciężkie AE związane z leczeniem	29/248 (11,7%)	29/252 (11,5%)	1,02 (0,63; 1,65) p = 0,9483	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9483
AE prowadzące do zgonu	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
AE prowadzące do wycofania leku stosowanego w badaniu	22/248 (8,9%)	32/252 (12,7%)	0,70 (0,42; 1,17) p = 0,1712	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1667
AE prowadzące do wycofania terapii anty- HER2	12/248 (4,8%)	15/252 (6,0%)	0,81 (0,39; 1,70) p = 0,5825	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5813
AE prowadzące do wycofania leku cytotoksycznego	14/248 (5,6%)	23/252 (9,1%)	0,62 (0,33; 1,17) p = 0,1417	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1354
Predefiniowane zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu				
≥1 kardiologiczne AE	52/248 (21,0%)	65/252 (25,8%)	0,81 (0,59; 1,12) p = 0,2042	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2015
≥1 kardiologiczne AE w stopniu ≥3	3/248 (1,2%)	12/252 (4,8%)	0,25 (0,07; 0,89) p = 0,0321	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 169) p = 0,0187
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości	3/248 (1,2%)	3/252 (1,2%)	1,02 (0,21; 4,99) p = 0,9843	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9843
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	54/248 (21,8%)	39/252 (15,5%)	1,41 (0,97; 2,04) p = 0,0726	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0697
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305
Ciężka wysypka/reakcja skórna	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ciężka wysypka/reakcja skórna w stopniu ≥3	0	0	–	–
Biegunka	153/248 (61,7%)	149/252 (59,1%)	1,04 (0,91; 1,20) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5572

Punkt końcowy	Neoadiuwant + adiuwant			
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka w stopniu ≥ 3	16/248 (6,5%)	13/252 (5,2%)	1,25 (0,61; 2,55) p = 0,5373	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5365
Śródmiąższowa choroba płuc	5/248 (2,0%)	3/252 (1,2%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4673	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4626
Śródmiąższowa choroba płuc w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	1,02 (0,02; 51,01) p = 0,9936	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	123/248 (49,6%)	142/252 (56,3%)	0,88 (0,75; 1,04) p = 0,1318	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1295
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3	82/248 (33,1%)	92/252 (36,5%)	0,91 (0,71; 1,15) p = 0,4196	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4186
Ciężkie zapalenie błony śluzowej	3/248 (1,2%)	3/252 (1,2%)	1,02 (0,21; 4,99) p = 0,9843	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9843
Ciężkie zapalenie błony śluzowej w stopniu ≥ 3	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656
AEs związane z ciążą lub noworodkiem	0	0	–	–

W obserwacji długoterminowej, o medianie >51 miesięcy (51,2 w grupie SC-FDC-PH i 51,4 mies. w grupie IV-P+H), nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu złożonego. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich w okresie obejmującym leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe, było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (odpowiednio 100% vs 99,6%; 53,2% vs 59,1% i 19,8% vs 20,6%). Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do AEs prowadzących do zgonu, wycofania leku, wycofania terapii anty-HER2 lub chemioterapii.

W całym okresie terapii (neoadiuwant + adiuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)]. Częstość innych AEs podlegających predefiniowanej ocenie w badaniu FeDeriCa była zbliżona w porównywanych grupach.

5.8.1.2 Bezpieczeństwo kardiologiczne

Wyniki oceny dychotomicznych punktów końcowych bezpieczeństwa kardiologicznego, prowadzonej w trakcie systemowego leczenia neoadiuwantowego w badaniu FeDeriCa, przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku oceny bezpieczeństwa kardiologicznego dostępne były wyniki analizy głównej (*Tan 2021*), analizy zaktualizowanej, przeprowadzonej po 12 mies. od analizy głównej (*Im 2021*) oraz wyniki

oceny długoterminowej (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854). Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 25. Bezpieczeństwo kardiologiczne SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant], zaktualizowana (Im 2021) [neoadiuwant i adiuwant] i długoterminowa (Jackisch 2024) [adiuwant i obserwacja po leczeniu].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	2/248 (0,8%)	0/252 (0,0%)	5,08 (0,25; 105,29) p = 0,2933	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2430
• Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF	1+/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
• Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne^	4/248 (1,6%)	9/252 (3,6%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1810	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1668
• Zidentyfikowane we wstępnej ocenie LVEF	4/248 (1,6%)	9/252 (3,6%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1810	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1668
• Potwierdzone drugą oceną LVEF	1++/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
≥1 klinicznie istotny spadek LVEF (o ≥10 punktów frakcji wyrzutowej względem wartości wyjściowej, do wartości <50%)	5/248 (2,0%)	7/252 (2,8%)	0,73 (0,23; 2,26) p = 0,5797	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5774
Analiza zaktualizowana (po dodatkowych 12 mies.)				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	4/248 (1,6%)	2/252 (0,8%)	2,03 (0,38; 11,00) p = 0,4104	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4012
• Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF	3/248 (1,2%)	2/252 (0,8%)	1,52 (0,26; 9,04) p = 0,6427	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6406
• Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	1^^/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne^ – potwierdzone drugą oceną LVEF	2/248 (0,8%)	10/252 (4,0%)	0,20 (0,04; 0,92) p = 0,0384	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 32 (18; 198) p = 0,0196
Analiza długoterminowa				
Leczenie adiuwantowe				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
• Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
• Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	8/248 (3,2%)	15/252 (6,0%)	0,54 (0,23; 1,26) p = 0,1529	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
• Zidentyfikowane we wstępnej ocenie LVEF	8/248 (3,2%)	15/252 (6,0%)	0,54 (0,23; 1,26) p = 0,1529	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
• Potwierdzone drugą oceną LVEF	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–
Obserwacja po zakończeniu leczenia				
I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
• Niewydolność serca (NYHA III/IV) i istotny spadek LVEF [^]	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
• Ustalony lub prawdopodobny zgon sercowy	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–
II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne	10/248 (4,0%)	15/252 (6,0%)	0,68 (0,31; 1,48) p = 0,3282	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3235
• Zidentyfikowane we wstępnej ocenie LVEF [^]	10/248 (4,0%)	15/252 (6,0%)	0,68 (0,31; 1,48) p = 0,3282	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3235
• Potwierdzone drugą oceną LVEF	4/248 (1,6%)	9/252 (3,6%)	0,45 (0,14; 1,45) p = 0,1810	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1668

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

^{^^} zgon w wyniku niewydolności serca prawdopodobnie związanej z leczeniem IV-P+H;

[†] spadek LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej, do wartości bezwzględnej $< 50\%$; wg informacji w publikacji *Tan 2021* zdarzenie ustąpiło, natomiast wg informacji w późniejszym doniesieniu konferencyjnym *Im 2021* – nie ustąpiło;

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

W analizie głównej porównywane grupy SC-FDC-PH i IV-P+H nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia żadnego z I-rzędowych ani II-rzędowych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych. Natomiast analiza przeprowadzona po dodatkowych 12 mies. (zaktualizowana) wykazała znacząco niższą częstość II-rzędowych zdarzeń kardiologicznych (wystąpienie bezobjawowej, lub z łagodnymi objawami, dysfunkcji skurczowej lewej komory – niewydolność serca w stopniu NYHA II, zdefiniowanej jako spadek LVEF o ≥ 10 p.p. do bezwzględnej wartości LVEF $< 50\%$, potwierdzony w drugiej ocenie) u chorych leczonych postacią SC-FDC terapii pertuzumab/trastuzumab w porównaniu do postaci IV: 0,8% vs 4,0%, RR = 0,20 (95% CI: 0,04; 0,92), NNT = 32 (95% CI: 18; 198).

W obserwacji długoterminowej, o medianie > 51 miesięcy (51,2 w grupie SC-FDC-PH i 51,4 mies. w grupie IV-P+H), nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego stosowania ocenianego produktu złożonego. Analiza długoterminowa nie wykazała także istotnych różnic

w ryzyku wystąpienia pierwszo-, jak i drugorzędowego zdarzenia kardiologicznego pomiędzy porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 w fazie adiuwantowej leczenia (odpowiednio 0,8% vs 0,4% i 3,2% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H) i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (odpowiednio 0% vs 0,4% i 4,0% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H).

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

Tabela 26. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

5.8.1.3 Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego

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

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do wycofania leczenia					
AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2		6+/248 (2,4%)	7++/252 (2,8%)	0,87 (0,30; 2,56) p = 0,8014	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8011
Brak konieczności opóźnienia dawki CTH					
Pacjentki przyjmujące CTH	doksorubicyna	92/120 (76,7%)	91/120 (75,8%)	1,01 (0,88; 1,16) p = 0,8794	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8794

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84).

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

5.8.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA

Szczegółowy wykaz ciężkich (ang. *serious*) AEs odnotowanych w badaniu Federica w całym okresie leczenia (neoadiuwant + adiuwant), zaktualizowany w analizie długoterminowej, był dostępny w rejestrze badań klinicznych (EU-CTR 2017-004897-32). Wyniki porównawczej analizy SAEs na podstawie dostępnych danych przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDe-riCa (populacja *safety*) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2017-004897-32) [neoadiuwant+adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 SAE	49/248 (19,8%)	52/252 (20,6%)	0,96 (0,68; 1,36) p = 0,8071	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8071
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Naczyniakomięsak	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Rak nerkowokomórkowy, jasnokomórkowy	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Rak endometrium	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Rak trzustki	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Rak tarczycy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Rak żołądka w stadium I	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Rak żołądka	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia naczyniowe				

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Niedrożność tętnic biodrowych	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Krwiak	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zator	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zapalenie błony śluzowej	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Ból w klatce piersiowej	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Gorączka	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656
Kamica	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zgon	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zmęczenie	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Zapalenie piersi	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwotok maciczny	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwiak piersi	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Krwawienie międzymiesiączkowe	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zatorowość płucna	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
Duszność	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Odma opłucnowa	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541
Obrzęk płuc	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność oddechowa	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia psychiczne				
Depresja	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Badania diagnostyczne				
Zmniejszona liczba neutrofili	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Dodatni test na obecność <i>Clostridium</i>	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zmniejszona liczba leukocytów	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Złamanie kości udowej	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwiak pooperacyjny	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwotok pooperacyjny	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Martwica płata	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Reakcja związana z wlewem	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Zaburzenia serca				
Arytmia	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Kardiomiopatia	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Niewydolność serca	4/248 (1,6%)	6/252 (2,4%)	0,68 (0,19; 2,37) p = 0,5424	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5389
Zawał serca	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia układu nerwowego				
Omdlenie	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Napad padaczkowy	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Małopłytkowość immunologiczna	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Gorączka neutropeniczna	9/248 (3,6%)	10/252 (4,0%)	0,91 (0,38; 2,21) p = 0,8428	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8427
Neutropenia	1/248 (0,4%)	3/252 (1,2%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3208
Zaburzenia żołądka i jelit				
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Wymioty	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zapalenie trzustki	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ból brzucha	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Nietrzymanie stolca	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Krwotoczne zapalenie żołądka	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Biegunka	1/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
Zapalenie jelita grubego (<i>colitis</i>)	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Rumień	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Niewydolność nerek	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia endokrynologiczne				
Wole	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zapalenie okostnej	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie żołądka i jelit	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Urosepsa	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zapalenie płuc	0/248 (0,0%)	3/252 (1,2%)	0,15 (0,01; 2,80) p = 0,2010	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1305
Zapalenie sutka	1/248 (0,4%)	2/252 (0,8%)	0,51 (0,05; 5,57) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5708
Półpasiec	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zakażenie rany pooperacyjnej	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zakażenie <i>Pseudomonas</i>	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ropień pooperacyjny	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Bakteriemia wywołana przez <i>Escherichia coli</i>	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Ropień odbytu	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Zakażenie skóry	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zakażenie dróg oddechowych	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Sepsa	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
Zapalenie krtani i gardła	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Grypa	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zapalenie tkanki łącznej	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Posocznica z neutropenią	3/248 (1,2%)	1/252 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,11) p = 0,3329	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3091

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Zgodnie z analizą długoterminową, w łącznym okresie leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H było

zbliżone: 19,8% vs 20,6%; RR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36). Jako SAE u chorych leczonych SC-FDC-PH najczęściej zgłaszano gorączkę neutropeniczną (3,6% vs 4,0% w grupie kontrolnej), niewydolność serca (1,6% vs 2,4%) i posocznicę z neutropenią (1,2% vs 0,4%). Żadna z różnic w prawdopodobieństwie SAEs pomiędzy porównywanymi grupami nie była statystycznie istotna.

5.8.1.5 Reakcje związane z podaniem

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy głównej badania (*Tan 2021*), obejmującej wyłącznie etap przedoperacyjny leczenia systemowego oraz analizy długoterminowej (*Jackisch 2024*), odnoszącej się do całego okresu terapii anty-HER2 (neoadiuwantowej i adiuwantowej).

Tabela 29. Reakcje związane z podaniem SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant] i długoterminowa (*Jackisch 2024*) [neoadiuwant + adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna (neoadiuwant)				
Reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem anty-HER2, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2	3/248 (1,2%)	26/252 (10,3%)	0,12 (0,04; 0,38) p = 0,0004	-0,09 (-0,13; -0,05) NNT = 11 (8; 20) p < 0,0001
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia)	32/248 (12,9%)	0/252 (0,0%)	66,04 (4,07; 1072,65) p = 0,0032	0,13 (0,09; 0,17) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Analiza długoterminowa (neoadiuwant + adiuwant)				
Reakcja systemowa związana z wlewem lub wstrzyknięciem, związane z leczeniem anty-HER2, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2	1/248 (0,4%)	28/252 (11,1%)	0,04 (0,00; 0,26) p = 0,0011	-0,11 (-0,15; -0,07) NNT = 10 (7; 15) p < 0,0001
Reakcja systemowa związana z wlewem lub wstrzyknięciem, związane z leczeniem anty-HER2, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2, w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	2/252 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,21) p = 0,3029	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2456
Reakcja w miejscu wkłucia	37/248 (14,9%)	1/252 (0,4%)	37,60 (5,20; 271,90) p = 0,0003	0,15 (0,10; 0,19) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcja w miejscu wkłucia w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

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

W analizie długoterminowej, obejmującej łącznie etap leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego, obserwowano istotnie niższe ryzyko reakcji systemowych związanych z wlewem lub wstrzyknięciem i uznanych za związane z leczeniem anty-HER2, w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą kontrolną: 0,4% vs 11,1%; RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,26); NNT = 10 (95% CI: 7; 15). Poważne AEs (w stopniu ≥ 3) zaliczone do tej kategorii występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Natomiast reakcje w miejscu wkłucia obserwowano istotnie statystycznie częściej u pacjentek leczonych SC-FDC-PH, w porównaniu z leczonymi IV-P+H: 14,9% vs 0,4%; RR = 37,60 (95% CI: 5,20; 271,90); NNH = 7 (95% CI: 6; 10). Były to jednak wyłącznie reakcje w 1 lub 2 stopniu nasilenia (nie obserwowano żadnej poważnej reakcji w miejscu wkłucia, w żadnej z grup).

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

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

5.8.1.6.1 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.2 Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.3 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Tabela 32. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Oslabienie (astenia)	1/248 (0,4%)	5/252 (2,0%)	0,20 (0,02; 1,73) p = 0,1444	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,1018

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.4 Zaburzenia układu nerwowego

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

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

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.5 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mięśnioból	1/248 (0,4%)	1/252 (0,4%)	1,02 (0,06; 16,16) p = 0,9910	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9910
Ból stawu	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/248 (0,4%)	0/252 (0,0%)	3,05 (0,12; 74,47) p = 0,4943	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.6 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Tabela 35. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.7 Badania diagnostyczne

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

Tabela 36. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): badania diagnostyczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	4/248 (1,6%)	3/252 (1,2%)	1,35 (0,31; 5,99) p = 0,6889	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6880
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	2/248 (0,8%)	2/252 (0,8%)	1,02 (0,14; 7,16) p = 0,9872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9872
Zmniejszona liczba neutrofili†	27/248 (10,9%)	31/252 (12,3%)	0,89 (0,54; 1,44) p = 0,6217	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6212

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.8.1.6.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zatorowość płucna	3/248 (1,2%)	0/252 (0,0%)	7,11 (0,37; 136,98) p = 0,1936	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1289
Odma opłucnowa	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.9 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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

Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neo-adiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.10 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Tabela 39. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.11 Zaburzenia naczyniowe

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

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.12 Zaburzenia psychiczne

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

Tabela 41. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.13 Zaburzenia oka

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

Tabela 42. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia oka; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.14 Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Tabela 43. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.15 Zaburzenia serca

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

Tabela 44. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

5.8.1.6.16 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Tabela 45. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.17 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

[^] zdarzenie w 5 stopniu nasilenia (zgon, niezwiązany z leczeniem)

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

5.8.1.6.18 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Tabela 47. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.19 Zaburzenia układu immunologicznego

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

Tabela 48. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.21 Zaburzenia endokrynologiczne

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

Tabela 50. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

5.8.1.6.22 Procedury medyczne i chirurgiczne

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

Tabela 51. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

Tabela 52. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Łysienie	190/248 (76,6%)	177/252 (70,2%)	1,09 (0,98; 1,21) p = 0,1074	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,1056
Wysypka	30/248 (12,1%)	44/252 (17,5%)	0,69 (0,45; 1,06) p = 0,0941	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0900

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Suchość skóry	32/248 (12,9%)	31/252 (12,3%)	1,05 (0,66; 1,66) p = 0,8394	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8394
Zaburzenia żołądka i jelit				
Nudności	142/248 (57,3%)	150/252 (59,5%)	0,96 (0,83; 1,12) p = 0,6075	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6072
Biegunka	133/248 (53,6%)	134/252 (53,2%)	1,01 (0,86; 1,19) p = 0,9189	0,00 (-0,08; 0,09) p = 0,9189
Zapalenie jamy ustnej	60/248 (24,2%)	58/252 (23,0%)	1,05 (0,77; 1,44) p = 0,7565	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7565
Zaparcia	54/248 (21,8%)	52/252 (20,6%)	1,06 (0,75; 1,48) p = 0,7554	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7553
Wymioty	47/248 (19,0%)	43/252 (17,1%)	1,11 (0,76; 1,62) p = 0,5829	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5827
Dyspepsja	31/248 (12,5%)	26/252 (10,3%)	1,21 (0,74; 1,98) p = 0,4435	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4427
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Oslabienie (astenia)	69/248 (27,8%)	74/252 (29,4%)	0,95 (0,72; 1,25) p = 0,7028	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,7027
Zmęczenie	66/248 (26,6%)	55/252 (21,8%)	1,22 (0,89; 1,67) p = 0,2128	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2109
Zapalenie śluzówek	35/248 (14,1%)	47/252 (18,7%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1729	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1695
Gorączka	30/248 (12,1%)	38/252 (15,1%)	0,80 (0,51; 1,25) p = 0,3322	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3299
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	36/248 (14,5%)	48/252 (19,0%)	0,76 (0,51; 1,13) p = 0,1776	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1742
Zaburzenia smaku (dysgeusja)	41/248 (16,5%)	35/252 (13,9%)	1,19 (0,79; 1,80) p = 0,4113	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4104
Obwodowa neuropatia czuciowa	36/248 (14,5%)	34/252 (13,5%)	1,08 (0,70; 1,66) p = 0,7415	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7415
Neuropatia obwodowa	27/248 (10,9%)	28/252 (11,1%)	0,98 (0,60; 1,61) p = 0,9362	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9362
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Mięśnioból	52/248 (21,0%)	42/252 (16,7%)	1,26 (0,87; 1,82) p = 0,2200	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2181
Ból stawu	38/248 (15,3%)	44/252 (17,5%)	0,88 (0,59; 1,31) p = 0,5191	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,5183
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Niedokrwistość	81/248 (32,7%)	96/252 (38,1%)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,2053	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2031

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	26/248 (10,5%)	44/252 (17,5%)	0,60 (0,38; 0,94) p = 0,0270	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 108) p = 0,0236
Leukopenia	13/248 (5,2%)	31/252 (12,3%)	0,43 (0,23; 0,79) p = 0,0073	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 15 (9; 47) p = 0,0049
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	31/248 (12,5%)	46/252 (18,3%)	0,68 (0,45; 1,04) p = 0,0775	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0734
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	25/248 (10,1%)	36/252 (14,3%)	0,71 (0,44; 1,14) p = 0,1539	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1495
Zmniejszona liczba neutrofili†	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	32/248 (12,9%)	30/252 (11,9%)	1,08 (0,68; 1,73) p = 0,7349	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7349
Krwawienie z nosa	27/248 (10,9%)	34/252 (13,5%)	0,81 (0,50; 1,30) p = 0,3749	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3728
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Ból pozabiegowy	30/248 (12,1%)	23/252 (9,1%)	1,33 (0,79; 2,22) p = 0,2829	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2807
Reakcja związana z wlewem	9/248 (3,6%)	33/252 (13,1%)	0,28 (0,14; 0,57) p = 0,0004	-0,09 (-0,14; -0,05) NNT = 11 (8; 22) p = 0,0001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zmniejszenie łaknienia	38/248 (15,3%)	46/252 (18,3%)	0,84 (0,57; 1,24) p = 0,3817	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3801
Zaburzenia naczyniowe				
Uderzenia gorąca	19/248 (7,7%)	26/252 (10,3%)	0,74 (0,42; 1,31) p = 0,3018	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2984
Zaburzenia psychiczne				
Bezsenna	37/248 (14,9%)	27/252 (10,7%)	1,39 (0,88; 2,21) p = 0,1620	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1590

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

W odniesieniu do większości raportowanych, najczęściej występujących AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu częstości zdarzeń były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, a różnice pomiędzy tymi grupami – nieistotne statystycznie. W przypadku trzech AEs stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia u chorych w grupie SC-FDC-PH, względem grupy IV-P+H: łagodnej lub umiarkowanej

neutropenii [10,5% vs 17,5%; RR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94); NNT = 15 (95% CI: 8; 108)], łagodnej lub umiarkowanej leukopenii [5,2% vs 12,3%; RR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,79); NNT = 15 (95% CI: 9; 47)] oraz łagodnej lub umiarkowanej reakcji związanej z wlewem [3,6% vs 13,1%; RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57); NNT = 11 (95% CI: 8; 22)].

5.8.1.8 Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała

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

Tabela 53. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia].

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Podgrupy wg kwartyli masy ciała (kg)	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
								23) p = 0,0063				14) p = 0,0028
Q4: >77,0	14/62 (22,6%)	8/63 (12,7%)	1,78 (0,80; 3,94) p = 0,1557	0,10 (-0,03; 0,23) p = 0,1442	6/62 (9,7%)	5/63 (7,9%)	1,22 (0,39; 3,79) p = 0,7317	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,7313	21/62 (33,9%)	14/63 (22,2%)	1,52 (0,85; 2,72) p = 0,1531	0,12 (-0,04; 0,27) p = 0,1440
Ogółem	33/248 (13,3%)	36/252 (14,3%)	0,93 (0,60; 1,44) p = 0,7510	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7508	20/248 (8,1%)	33/252 (13,1%)	0,62 (0,36; 1,04) p = 0,0714	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0663	53/248 (21,4%)	66/252 (26,2%)	0,82 (0,59; 1,12) p = 0,2074	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2048
≥1 istotny ubytek LVEF (spadek LVEF o ≥10 punktów względem wartości wyjściowej i do <50%)												
Q1: <58,0	0/62 (0,0%)	1/63 (1,6%)	0,34 (0,01; 8,16) p = 0,5047	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4700	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078
Q2: 58,0–65,0	0/62 (0,0%)	0/63 (0,0%)	1,02 (0,02; 50,41) p = 0,9937	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134
Q3: 65,0–77,0	0/62 (0,0%)	3/63 (4,8%)	0,15 (0,01; 2,75) p = 0,1986	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1189	2/62 (3,2%)	5/63 (7,9%)	0,41 (0,08; 2,02) p = 0,2707	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2481	2/62 (3,2%)	6/63 (9,5%)	0,34 (0,07; 1,61) p = 0,1742	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1454
Q4: >77,0	3/62 (4,8%)	0/63 (0,0%)	7,11 (0,37; 134,88) p = 0,1914	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1172	4/62 (6,5%)	2/63 (3,2%)	2,03 (0,39; 10,70) p = 0,4026	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3913	7/62 (11,3%)	2/63 (3,2%)	3,56 (0,77; 16,45) p = 0,1045	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0768
Ogółem	3/248 (1,2%)	4/252 (1,6%)	0,76 (0,17; 3,37) p = 0,7202	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7190	10/248 (4,0%)	16/252 (6,3%)	0,64 (0,29; 1,37) p = 0,2481	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2419	13/248 (5,2%)	17/252 (6,7%)	0,78 (0,39; 1,57) p = 0,4803	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4783
≥1 AE prowadzące do wycofania leczenia anty-HER2												
Q1: <58,0	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	1/62 (1,6%)	2/63 (3,2%)	0,51 (0,05; 5,46) p = 0,5762	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5669	2/62 (3,2%)	3/63 (4,8%)	0,68 (0,12; 3,92) p = 0,6635	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6605

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Podgrupy wg kwartyli masy ciała (kg)	Neoadiuwant				Adiuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Q2: 58,0–65,0	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	2/62 (3,2%)	3/63 (4,8%)	0,68 (0,12; 3,92) p = 0,6635	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6605	3/62 (4,8%)	4/63 (6,3%)	0,76 (0,18; 3,27) p = 0,7144	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,7130
Q3: 65,0–77,0	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	1/62 (1,6%)	3/63 (4,8%)	0,34 (0,04; 3,17) p = 0,3426	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3134	3/62 (4,8%)	6/63 (9,5%)	0,51 (0,13; 1,94) p = 0,3223	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3078
Q4: >77,0	3/62 (4,8%)	0/63 (0,0%)	7,11 (0,37; 134,88) p = 0,1914	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1172	1/62 (1,6%)	1/63 (1,6%)	1,02 (0,06; 15,89) p = 0,9909	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9909	4/62 (6,5%)	2/63 (3,2%)	2,03 (0,39; 10,70) p = 0,4026	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3913
Ogółem	6/248 (2,4%)	5/252 (2,0%)	1,22 (0,38; 3,94) p = 0,7405	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7403	5/248 (2,0%)	9/252 (3,6%)	0,56 (0,19; 1,66) p = 0,2990	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2903	12/248 (4,8%)	15/252 (6,0%)	0,81 (0,39; 1,70) p = 0,5825	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5813

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

5.8.1.9 Immunogenność

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

Tabela 54. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę (C_{trough} w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej, ITT i *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadiuwant].

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

[^] ocena w populacji *per protocol* w analizie farmakokinetycznej;

^{^^} ocena w populacji ITT;

⁺⁺⁺ ocena w populacji *safety*

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

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

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

5.8.2.1 Ogólny profil zdarzeń niepożądanych

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

Analiza główna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu AEs w fazie randomizowanej (*cross-over*), tj. w pierwszych 6 cyklach leczenia adiuwantowego w badaniu PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2021*). Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki chorych, u których doszło do wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia w ocenianej kategorii w danym okresie leczenia (3 cyklami SC-FDC-PH lub 3 cyklami IV-P+H; każda pacjentka uwzględniona w tabeli otrzymała obie postacie terapii). Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 55. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (*O'Shaughnessy 2021*) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	120/160 (75,0%)	113/160 (70,6%)	1,06 (0,93; 1,21) p = 0,3798	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3786
AEs prowadzące do zgonu	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
≥1 AE w stopniu 3-5	4/160 (2,5%)	6/160 (3,8%)	0,67 (0,19; 2,32) p = 0,5236	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5202
≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem	1/160 (0,6%)	1/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs kardiologiczne (w tym spadek LVEF)		5/160 (3,1%)	3/160 (1,9%)	1,67 (0,41; 6,86) p = 0,4791	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4736
≥1 ciężkie AE		2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508
≥1 AE o podejrzanym związku z leczeniem		58/160 (36,3%)	30/160 (18,8%)	1,93 (1,32; 2,83) p = 0,0007	0,18 (0,08; 0,27) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0004
Predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu†					
Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości**	ogółem	3/160 (1,9%)	0/160 (0,0%)	7,00 (0,36; 134,43) p = 0,1968	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1274
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Reakcje związane z podaniem (ARR)	ogółem	38/160 (23,8%)	9/160 (5,6%)	4,22 (2,11; 8,44) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,26) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Zaburzenia czynności serca	ogółem	4/160 (2,5%)	5/160 (3,1%)	0,80 (0,22; 2,92) p = 0,7358	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7352
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Biegunka w stopniu ≥3		1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Wysypka / reakcje skórne		0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Zapalenie błony śluzowej (<i>mucositis</i>)		0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Zdarzenie płucne (ARRs)	ogółem	11/160 (6,9%)	25/160 (15,6%)	0,44 (0,22; 0,86) p = 0,0170	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 53) p = 0,0124
	w stopniu ≥3	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Zdarzenia związane z ciążą i u noworodka	ogółem	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Neutropenia / gorączka neutropeniczna	ogółem	3/160 (1,9%)	8/160 (5,0%)	0,38 (0,10; 1,39) p = 0,1418	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1236
	w stopniu ≥3	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Reakcje związane z wstrzyknięciem / wlewem					

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

** w publikacji Swain 2023 podano dodatkowo, że w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zakończenia leczenia z powodu anafilaksja i reakcje nadwrażliwości;

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

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

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

Reakcje związane z podaniem (ARRs – *administration-related reactions*) zdefiniowano jako reakcję anafilaktyczną (szeroka definicja), anafilaksję i nadwrażliwość oraz reakcje związane z wlewem i nadwrażliwość, występujące w okresie do 24 godzin od zakończenia podawania terapii anty-HER2, bez względu na to, czy zostały, czy nie zostały uznane za związane z leczeniem przez badacza. Reakcje układowe związane z podskórnym wstrzyknięciem leków anty-HER2 wystąpiły u 3/160 (1,9%) pacjentek w fazie *cross-over* i 2/137 (1,5%) chorych w fazie kontynuacji. Inne raportowane ARR związane z podaniem SC: ból głowy i skurcze mięśni u 2/160 (1,3%) chorych oraz nadciśnienie tętnicze i wymioty u 1/160 (0,6%) chorych. Wszystkie ARR wystąpiły w stopniach 1 lub 2 i wszystkie ustępowały lub ustąpiły. Żadne z ARR

nie było przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia; żadne też nie zostało sklasyfikowane jako zdarzenie ciężkie.

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

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

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

Tabela 56. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

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

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

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

Tabela 57. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy		SC-FDC-PH, n (%*) N = 137	IV-P+H, n (%*) N = 21
≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)		70 (51,1%)	13 (61,9%)
AE prowadzące do zgonu		0 (0%)	0 (0%)
≥ 1 AE w stopniu 3-5		4 (2,9%)	2 (9,5%)
≥ 1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem		0 (0%)	0 (0%)
AE kardiologiczne (w tym spadek LVEF)		1 (0,7%)	0 (0%)
≥ 1 ciężkie AE		3 (2,2%)	0 (0%)
≥ 1 AE o podejrzanym związku z leczeniem		27 (19,7%)	2 (9,5%)
Predefiniowane AEs podlegające monitorowaniu†			
Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości**	ogółem	2 (1,5%)	0 (0%)
	w stopniu ≥ 3	0 (0%)	0 (0%)
Reakcje związane z podaniem (ARR)	ogółem	13 (9,5%)	0 (0%)
	w stopniu ≥ 3	0 (0%)	0 (0%)

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

** w publikacji *Swain 2023* podano dodatkowo, że w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadku zakończenia leczenia z powodu anafilaksja i reakcje nadwrażliwości;

† predefiniowane na podstawie znanego profilu ryzyka terapii stosowanych w badaniu

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

Analiza długoterminowa

Ponowną, zaktualizowaną analizę bezpieczeństwa w etapie kontynuacji leczenia anty-HER2 w badaniu PHranceSCa przeprowadzono w ramach analizy długoterminowej (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 138	IV-P+H, n (%) N = 21
≥1 zdarzenie niepożądane (AE)	92 (66,7%)	14 (66,7%)
≥1 AE w stopniu ≥3	7 (5,1%)	2 (9,5%)
≥1 AE związane z leczeniem w stopniu ≥3	0	0
AE prowadzące do zgonu	0	0
≥1 ciężkie AE	4 (2,9%)	0
≥1 AE kardiologiczne	1 (0,7%)	1 (4,8%)
≥1 AE kardiologiczne w stopniu ≥3	0	0
Biegunka w stopniu ≥3	0	0
Wysypka/reakcje skórne	0	0
Zapalenie błony śluzowej	0	0
Zdarzenia płucne związane z podaniem	13 (9,4%*)	5 (23,8%*)
Zdarzenia płucne związane z podaniem w stopniu ≥3	0	0
AEs związane z ciążą lub noworodkiem	0	0
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,7%*)	0
Śródmiąższowa choroba płuc w stopniu 3-5	0	0
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	5 (3,6%*)	1 (4,8%*)
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu 3-5	1	0
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości	2† (1,4%)	0
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu 3-5	0	0
Reakcja związana z podaniem	16 (11,6%)	1 (4,8%)
• w miejscu wkłucia	13 (9,4%)	0
• systemowa, związana z wstrzyknięciem	2 (1,4%)	0
• systemowa, związana z wlewem	0	1 (4,8%)
• w stopniu 3-5	0	0
≥1 AE prowadzące do wstrzymania dawki	8 (5,8%)	1 (4,8%)

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 138	IV-P+H, n (%) N = 21
≥1 AE prowadzące do wycofania leczenia	0	1 (4,8%)

† liczbę n = 2 do tabeli wyekstrahowano z tabeli 1 w posterze O'Shaughnessy 2023; w abstrakcie konferencyjnym O'Shaughnessy 2023 i w opisie wyników w posterze podano n = 3

W analizie długoterminowej profil bezpieczeństwa terapii SC-FDC-PH w fazie kontynuacji leczenia był generalnie spójny z profilem bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w postaci standardowej (IV-P+H), z wyjątkiem wyższej częstości reakcji związanych z podaniem (11,6% vs 4,8%), z których wszystkie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2) i większość wystąpiła w miejscu wkłucia (9,4% – reakcje w miejscu wkłucia; 1,4% – reakcje systemowe związane z wstrzyknięciem). Ponadto w grupie kontynuującej leczenie postacią SC-FDC-PH rzadziej notowano zdarzenia płucne związane z podaniem (9,9% vs 23,8%); wszystkie zdarzenia płucne związane z podaniem wystąpiły w stopniu nasilenia 1 lub 2. Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+H wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność. Nie wystąpiły żadne nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa.

5.8.2.2 Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego

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

Tabela 59. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

W fazie *cross-over* nie stwierdzono żadnego przypadku niewydolności serca, a ryzyko wystąpienia spadku frakcji wyrzutowej serca nie różniło się istotnie pomiędzy okresami leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

Tabela 60. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

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

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

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

5.8.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA

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

Tabela 61. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O'Shaughnessy 2021) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥ 1 ciężkie AE	2/160 (1,3%)	6/160 (3,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1744	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1508
Zgon (bez względu na przyczynę)	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	–	–
Badania diagnostyczne				
Spadek frakcji wyrzutowej serca	1+/160 (0,6%)	1+/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%*)	IV-P+H, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Astma	1/160 (0,6%)	0/160 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,09) p = 0,5001	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4750
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Róża	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Zapalenie tkanki łącznej piersi	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,09) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/160 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,12) p = 0,5001	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4750

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† AE związane z leczeniem

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

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

Tabela 62. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (*O'Shaughnessy 2021*) [adiuwant].

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

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

Analiza długoterminowa

Kolejna tabela prezentuje wyniki zaktualizowanej oceny bezpieczeństwa w fazie kontynuacji leczenia (analiza długoterminowa).

Tabela 63. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 138	IV-P+H, n (%) N = 21
≥1 ciężkie AE	4 (2,9%)	0
Zgon (bez względu na przyczynę)	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	1 (0,7%)	0
Róża	2 (1,4%)	0
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1 (0,7%)	0
COVID-19	1 (0,7%)	0

Wg danych z analizy długoterminowej, zamieszczonej w rejestrze badań klinicznych, w fazie kontynuacji leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 4 (2,9%) pacjentek, na 138 chorych kontynuujących leczenie anty-HER2 produktem złożonym SC-FDC-PH. Żadne z odnotowanych SAEs nie było związane z leczeniem (EU-CTR 2018-002153-30).

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

W badaniu PHranceSCa raportowaniu podlegały także nieciężkie (*non-serious*) zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek (w przebiegu całego badania).

Porównanie odsetków chorych, u których AEs tej kategorii wystąpiły w fazie *cross-over* przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 64. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHran-ceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n/N (%)*	IV-P+H, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥ 1 nieciężkie AE†	77/160 (48,1%)	57/160 (35,6%)	1,35 (1,04; 1,76) p = 0,0251	0,13 (0,02; 0,23) NNH = 8 (5; 57) p = 0,0223
Zaburzenia naczyniowe				
Uderzenia gorąca	9/160 (5,6%)	6/160 (3,8%)	1,50 (0,55; 4,12) p = 0,4311	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4271
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Popromienne uszkodzenie skóry	17/160 (10,6%)	27/160 (16,9%)	0,63 (0,36; 1,11) p = 0,1091	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1031
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	5/160 (3,1%)	3/160 (1,9%)	1,67 (0,41; 6,86) p = 0,4791	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4736
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie	9/160 (5,6%)	9/160 (5,6%)	1,00 (0,41; 2,45) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	36/160 (22,5%)	0/160 (0,0%)	73,00 (4,52; 1179,24) p = 0,0025	0,23 (0,16; 0,29) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	13/160 (8,1%)	16/160 (10,0%)	0,81 (0,40; 1,63) p = 0,5600	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5589
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból stawu	8/160 (5,0%)	6/160 (3,8%)	1,33 (0,47; 3,76) p = 0,5861	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5845
Ból kostny	0/160 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1,00 (0,02; 50,09) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Mięśnioból	3/160 (1,9%)	5/160 (3,1%)	0,60 (0,15; 2,47) p = 0,4791	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4736

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

Co najmniej 1 nieciężkie AE wystąpiło u 48,1% w okresie leczenia SC-FDC-PH i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+H, różnica pomiędzy okresami była istotna statystycznie; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76); NNH = 8 (95% CI: 5; 57). Za zwiększenie ryzyka nieciężkich AE w cyklach podawania SC-FDC-PH odpowiadała

głównie istotnie większa częstość nieciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia: 22,5% vs 0,0%; RR = 73,00 (95% CI: 4,52; 1179,24); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Częstość pozostałych nieciężkich, najczęściej zgłaszanych AEs była w porównywanych okresach zbliżona.

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

Tabela 65. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHran-ceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 137	IV-P+H, n (%) N = 21
≥ 1 nieciężkie AE [†]	29 (21,17%)	8 (38,10%)
Zaburzenia naczyniowe		
Uderzenia gorąca	3 (2,19%)	0 (0,00%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Popromienne uszkodzenie skóry	1 (0,73%)	0 (0,00%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	1 (0,73%)	2 (9,52%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	4 (2,92%)	1 (4,76%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	10 (7,30%)	0 (0,00%)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	14 (10,22%)	4 (19,05%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	2 (1,46%)	2 (9,52%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawu	1 (0,73%)	2 (9,52%)
Ból kostny	0 (0,00%)	2 (9,52%)
Mięśnioból	0 (0,00%)	2 (9,52%)

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

Częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie IV-P+H – biegunkę, ból głowy i ból stawu. Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+H wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność.

Analiza długoterminowa

W tabeli poniżej zebrano zaktualizowane dane, dotyczące występowania najczęstszych, nieciężkich AEs w fazie kontynuacji leczenia (analiza długoterminowa).

Tabela 66. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHran-ceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 138	IV-P+H, n (%) N = 21
≥ 1 nieciężkie AE [†]	47 (34,1%)	10 (47,6%)
Zaburzenia naczyniowe		
Uderzenia gorąca	3 (2,2%)	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Popromienne uszkodzenie skóry	1 (0,7%)	0
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	1 (0,7%)	2 (9,5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	7 (5,1%)	1 (4,7%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	13 (9,4%)	0
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	15 (10,9%)	4 (19,1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	2 (1,5%)	3 (14,3%)
Świąd	7 (5,1%)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawu	6 (4,4%)	3 (14,3%)
Ból kostny	0	2 (9,5%)
Mięśnioból	1 (0,7%)	2 (9,5%)
Ból kończyny	4 (2,9%)	2 (9,5%)

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

Według danych z analizy długoterminowej, częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H: 47,6% vs 34,1%. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, świąd i zmęczenie, a w grupie IV-P+H – biegunkę, wysypkę, ból głowy, ból stawu, bóle kostne, bóle kończyn i mięśnioból. Z uwagi na brak

randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+H wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność.

5.8.2.5 Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia

Ponowną, zaktualizowaną analizę bezpieczeństwa w fazie kontynuacji leczenia anty-HER2 w badaniu PHranceSCa przeprowadzono w ramach analizy długoterminowej (O'Shaughnessy 2023). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PH, n (%) N = 138	IV-P+H, n (%) N = 21
Biegunka	15 (10,9%)	4 (19,0%)
Reakcja w miejscu wkłucia	13 (9,4%)	0
Bóle stawów	6 (4,3%)	3 (14,3%)
Zmęczenie	7 (5,1%)	1 (4,8%)
Świąd	7 (5,1%)	0
Bóle kończyn	4 (2,9%)	2 (9,5%)
Wysypka	2 (1,4%)	3 (14,3%)
Uderzenia gorąca	3 (2,2%)	0
Bóle głowy	1 (0,7%)	2 (9,5%)
Bóle mięśni	1 (0,7%)	2 (9,5%)
Bóle kostne	0	2 (9,5%)
Popromienne uszkodzenie skóry	1 (0,7%)	0

Według danych z analizy długoterminowej, w fazie kontynuacji leczenia u pacjentek otrzymujących terapię SC-FDC-PH najczęściej obserwowano biegunkę (10,9%) i reakcje w miejscu wkłucia (9,4%), a u leczonych IV-P+H – biegunkę (19,0%), bóle stawów (14,3%) i wysypkę (14,3%). Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+H wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność.

5.8.2.6 Opóźnienie podania leków anty-HER2

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

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Tabela 68. Opóźnienie podania leków anti-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

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

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

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

Tabela 69. Opóźnienie podania leków anti-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].

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

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

5.9 Ocena drogi podania terapii anti-HER2

Ocenę drogi podania przez pacjentki i personel medyczny przeprowadzono w ramach analizy głównej, w trakcie i po ukończeniu fazy *cross-over*. Dane dotyczące wspomnianej oceny z publikacji pełnotekstowej O'Shaughnessy 2021 oraz rejestrów badań klinicznych (EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112).

5.9.1 Ocena drogi podania przez pacjentki

5.9.1.1 Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ)

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

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

Tabela 70. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy cross-over) [adiuwant].

Punkt końcowy		IV-P+H→SC-FDC-PH, n/N (%) [95% CI]	SC-FDC-PH→IV-P+H, n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki, n/N (%) [95% CI]
PPQ 1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”†				
Preferowana postać SC^		70/80 (87,5%) [78,2; 93,8]	66/80 (82,5%) [72,4; 90,1]	<u>136/160 (85,0%)</u> <u>[78,5; 90,2]</u>
Preferowana postać IV		10/80 (12,5%)	12/80 (15,0%)	22/160 (13,8%)
Brak preferencji		0/80 (0%)	2/80 (2,5%)	2/160 (1,3%)
PPQ 2: Określenie siły preferencji wobec do drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1.				
Preferowana postać SC	bardzo silnie	48/70 (68,6%)	44/66 (66,7%)	<u>92/136 (67,6%)</u>
	dość silnie	17/70 (24,3%)	17/66 (25,8%)	34/136 (25,0%)
	nie bardzo silnie	5/70 (7,1%)	5/66 (7,6%)	10/136 (7,4%)
Preferowana postać IV	bardzo silnie	4/10 (40,0%)	8/12 (66,7%)	<u>12/22 (54,5%)</u>
	dość silnie	1/10 (10,0%)	1/12 (8,3%)	2/22 (9,1%)
	nie bardzo silnie	5/10 (50,0%)	3/12 (25,0%)	8/22 (36,4%)
PPQ 3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania.				
Preferowana postać SC	mniejszy stres	21/143 (14,7%)	25/139 (18,0%)	46/282 (16,3%)
	krótszy czas przebywania w ośrodku	60/143 (42,0%)	59/139 (42,4%)	<u>119/282 (42,2%)</u>
	mniejszy ból w miejscu podania	14/143 (9,8%)	18/139 (12,9%)	32/282 (11,3%)
	większy komfort w czasie podawania leku	41/143 (28,7%)	32/139 (23%)	73/282 (25,9%)
	inna przyczyna	7/143 (4,9%)	5/139 (3,6%)	12/282 (4,3%)
Preferowana postać IV	mniejszy stres	3/17 (17,6%)	4/25 (16,0%)	7/42 (16,7%)
	krótszy czas przebywania w ośrodku	1/17 (5,9%)	1/25 (4,0%)	2/42 (4,8%)
	mniejszy ból w miejscu podania	4/17 (23,5%)	7/25 (28,0%)	11/42 (26,2%)
	większy komfort w czasie podawania leku	8/17 (47,1%)	6/25 (24,0%)	<u>14/42 (33,3%)</u>
	inna przyczyna	1/17 (5,9%)	7/25 (28,0%)	8/42 (19,0%)

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

^ I-rzędowy punkt końcowy badania

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

5.9.1.2 Wybór terapii do kontynuacji leczenia

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

Tabela 71. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór terapii do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Zdecydowana większość pacjentek (86,9%) po ukończeniu fazy *cross-over* wybrała do kontynuacji terapii adiuwantowej anty-HER2 postać SC-FDC-PH, względem IV-P+H. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PH

jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+H lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PH. Natomiast wolę kontynuacji terapii anty-HER2 postacią IV-P+H wyraziło 13,1% chorych.

5.9.1.3 Jakość życia (TASQ)

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

Tabela 72. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

† 0–100 pkt; ^ 1–5 pkt

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

Natomiast w domenie wpływu na funkcjonowanie fizyczne wynik w okresie SC-FDC-PH był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+H; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89).

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

Tabela 73. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

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

	SC-FDC-PH, n/N (%)	IV-P+H, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TASQ 8: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy w związku z podaniem leku tracą lub zyskują czas na inne sprawy.				
Tracę dużo czasu	1/160 (0,6%)	34/160 (21,3%)	0,03 (0,00; 0,21) p = 0,0005	-0,21 (-0,27; -0,14) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Tracę trochę czasu	13/160 (8,1%)	63/160 (39,4%)	0,21 (0,12; 0,36) p < 0,0001	-0,31 (-0,40; -0,23) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Nie tracę ani nie zyskuję czasu	45/160 (28,1%)	56/160 (35,0%)	0,80 (0,58; 1,11) p = 0,1879	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1846
Zyskuję trochę czasu	42/160 (26,3%)	3/160 (1,9%)	14,00 (4,43; 44,24) p < 0,0001	0,24 (0,17; 0,32) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Zyskuję dużo czasu	55/160 (34,4%)	4/160 (2,5%)	13,75 (5,10; 37,04) p < 0,0001	0,32 (0,24; 0,40) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Brak odpowiedzi	4/160 (2,5%)	0/160 (0%)	9,00 (0,49; 165,80) p = 0,1394	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0682
TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na prośbę o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie.				
Tak, miałam wystarczająco dużo czasu	144*/160 (90,0%)	132*/160 (82,5%)	1,09 (1,00; 1,19) p = 0,0529	0,08 (0,00; 0,15) p = 0,0500
Tak, ale chciałabym mieć więcej czasu na rozmowę	8*/160 (5,0%)	15*/160 (9,4%)	0,53 (0,23; 1,22) p = 0,1375	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1284
Czas na rozmowę nie miał dla mnie znaczenia	5*/160 (3,1%)	8*/160 (5,0%)	0,63 (0,21; 1,87) p = 0,4005	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3951
Nie, nie miałam wystarczająco dużo czasu na rozmowę	1*/160 (0,6%)	1*/160 (0,6%)	1,00 (0,06; 15,85) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Nie, nie rozmawiałam z pielęgniarką/lekarzem	0*/160 (0,0%)	4*/160 (2,5%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1394	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0682
Brak odpowiedzi	2*/160 (1,3%)	0*/160 (0,0%)	5,00 (0,24; 103,33) p = 0,2976	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2421
TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach.				
Tak	21*/160 (13,1%)	32*/160 (20,0%)	0,66 (0,40; 1,09) p = 0,1020	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0967
Nie	136*/160 (85,0%)	127*/160 (79,4%)	1,07 (0,97; 1,19) p = 0,1898	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1873
Brak odpowiedzi	3*/160 (1,9%)	1*/160 (0,6%)	3,00 (0,32; 28,54) p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3135
TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego.				
Podanie IV	15*/160 (9,4%)	19*/160 (11,9%)	0,79 (0,42; 1,50) p = 0,4695	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4677
Podanie SC	132*/160 (82,5%)	113*/160 (70,6%)	1,17 (1,03; 1,32) p = 0,0131	0,12 (0,03; 0,21) NNT = 9 (5; 38) p = 0,0113
Brak preferencji	9*/160 (5,6%)	19*/160 (11,9%)	0,47 (0,22; 1,02) p = 0,0547	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0465
Brak odpowiedzi	4*/160 (2,5%)	9*/160 (5,6%)	0,44 (0,14; 1,41) p = 0,1696	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1555

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

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

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

Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

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

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

Także w analizie długoterminowej, jak podają autorzy, zmiany w ocenie EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* względem wartości wyjściowych były minimalne. W obu grupach wg randomizacji do kolejności postaci terapii anty-HER2 (IV-P+H→SC-FDC-PH, SC-FDC-PH→IV-P+H) zauważalna była klinicznie istotna

poprawa w domenach pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania społecznego oraz zmniejszenie trudności finansowych; nie obserwowano różnic pomiędzy grupami różniącymi się kolejnością faz (O'Shaughnessy 2023, Fig. 3).

W rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov podano wyniki liczbowe dla wskaźnika EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* oraz poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w długoterminowej obserwacji, z podziałem na grupy IV-P+H→SC-FDC-PH i SC-FDC-PH→IV-P+H oraz łącznie. Z uwagi na brak możliwości porównania terapii SC-FDC-PH vs IV-P+H na podstawie wspomnianych danych (nie podano wyników dla fazy SC-FDC-PH i IV-P+H w etapie *cross-over* badania), nie były one ekstrahowane do analizy własnej.

5.9.2 Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

5.9.2.1 Czas podawania terapii

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

Tabela 74. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adiuwant].

Parametr	Cykl	SC-FDC-PH		IV-P+H	
		N	Mediana (zakres) [minuty]	N	Mediana (zakres) [minuty]
HCPQ 1 – gabinet zabiegowy					
Czas zakładania dostępu żylnego†: centralny cewnik żylny (CVC)	I	nd.	nd.	4	5,0 (4; 6)
	II			4	5,0 (3; 5)
	III			5	5,0 (3; 10)
	IV			7	5,0 (2; 10)
	V			5	3,0 (2; 10)
	VI			6	10,0 (1; 91)
Czas zakładania dostępu żylnego†: cewnik centralny wprowadzony obwodowo (PICC)	I	nd.	nd.	1	5,0 (5; 5)
	II			1	3,0 (3; 3)
	III			1	3,0 (3; 3)

Parametr	Cykl	SC-FDC-PH		IV-P+H	
		N	Mediana (zakres) [minuty]	N	Mediana (zakres) [minuty]
Czas zakładania dostępu żylnego†: kaniulacja żył obwodowych (PVC)	IV			1	42,0 (42; 42)
	V			1	10,0 (10; 10)
	VI			0	na.
	I	nd.	nd.	50	5,0 (1; 40)
	II			48	5,0 (1; 20)
	III			48	5,0 (1; 30)
	IV			36	5,0 (1; 20)
	V			38	5,0 (1; 20)
	VI			43	5,0 (1; 60)
Czas podawania leków	I	79	8,0 (2; 17)	79	150,0 (60; 396)
	II	80	8,0 (5; 20)	77	90,0 (8; 260)
	III	80	7,5 (4; 16)	79	70,0 (30; 420)
	IV	80	8,0 (4; 12)	77	60,0 (30; 120)
	V	79	8,0 (3; 14)	77	83,0 (30; 200)
	VI	79	7,0 (3; 11)	80	60,0 (5; 275)
Czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym	I	79	50,0 (8; 240)	79	300,0 (90; 450)
	II	78	40,0 (8; 225)	77	153,0 (30; 342)
	III	79	36,0 (5; 327)	79	150,0 (105; 330)
	IV	78	45,0 (1; 185)	77	150,0 (80; 480)
	V	79	33,0 (8; 135)	77	150,0 (95; 343)
	VI	79	35,0 (10; 150)	80	130,0 (45; 330)
HCPQ 1 – pokój przygotowywania leków					
Czas przygotowywania leków do podania	I	79	5,0 (1; 50)	80	20,0 (3; 60)
	II	80	5,0 (1; 30)	79	20,0 (3; 60)
	III	80	5,0 (1; 40)	80	17,5 (3; 90)
	IV	80	5,0 (1; 30)	80	15,0 (3; 49)
	V	80	5,0 (1; 35)	79	15,0 (3; 50)
	VI	80	5,0 (1; 40)	80	15,0 (3; 50)

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

Mediany czasu przygotowania leków do podania w pokoju przygotowywania leków były liczbowo krótsze w cyklach SC-FDC-PH (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+H (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PH był całkowity czas przebywania pacjentki (mediany w zakresie 33–50 min. vs 130–300 min.) i czas podawania leków w gabinecie zabiegowym (7-

8 min. vs 60–150 min.). Ponadto stosowanie postaci IV-P+H wymagało w przypadku znacznej części pacjentek (44/80–55/80, tj. 55,0–68,8%, w zależności od cyklu) założenia nowego dostępu żylnego, co wiązało się z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

5.9.2.2 Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia

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

Tabela 75. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

HCPQ 2 – gabinet zabiegowy: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”, n* (%)										
Odpowiedź	Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów.	Droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.	Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.	Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu.	Zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala.	Czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający.	Personel poświęciłby więcej czasu na kształcenie/rozwoj.	Personel poświęciłby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.	Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.	Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki.
Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 159										
Zdecydowana niezgoda	26/159 (16,4%)	5/159 (3,1%)	4/159 (2,5%)	7/159 (4,4%)	20/159 (12,6%)	3/159 (1,9%)	4/159 (2,5%)	5/159 (3,1%)	0/159 (0%)	0/159 (0%)
Niezgoda	24/159 (15,1%)	14/159 (8,8%)	12/159 (7,5%)	13/159 (8,2%)	31/159 (19,5%)	8/159 (5%)	15/159 (9,4%)	22/159 (13,8%)	8/159 (5%)	8/159 (5%)
Neutralność	10/159 (6,3%)	14/159 (8,8%)	24/159 (15,1%)	23/159 (14,5%)	<u>32/159 (20,1%)</u>	25/159 (15,7%)	44/159 (27,7%)	39/159 (24,5%)	5/159 (3,1%)	20/159 (12,6%)
Zgoda	34/159 (21,4%)	45/159 (28,3%)	48/159 (30,2%)	44/159 (27,7%)	24/159 (15,1%)	51/159 (32,1%)	34/159 (21,4%)	32/159 (20,1%)	40/159 (25,2%)	39/159 (24,5%)
Zdecydowana zgoda	<u>36/159 (22,6%)</u>	<u>72/159 (45,3%)</u>	<u>59/159 (37,1%)</u>	<u>56/159 (35,2%)</u>	31/159 (19,5%)	<u>62/159 (39,0%)</u>	<u>50/159 (31,4%)</u>	<u>48/159 (30,2%)</u>	<u>96/159 (60,4%)</u>	<u>80/159 (50,3%)</u>
Nie dotyczy	20/159 (12,6%)	0/159 (0%)	3/159 (1,9%)	6/159 (3,8%)	11/159 (6,9%)	0/159 (0%)	3/159 (1,9%)	4/159 (2,5%)	0/159 (0%)	2/159 (1,3%)
Brak odpowiedzi	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)	9/159 (5,7%)	9/159 (5,7%)	10/159 (6,3%)	10/159 (6,3%)
Grupa IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 79										
Zdecydowana niezgoda	9/79 (11,4%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	1/79 (1,3%)	12/79 (15,2%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)
Niezgoda	10/79 (12,7%)	6/79 (7,6%)	6/79 (7,6%)	7/79 (8,9%)	13/79 (16,5%)	5/79 (6,3%)	6/79 (7,6%)	9/79 (11,4%)	5/79 (6,3%)	7/79 (8,9%)
Neutralność	7/79 (8,9%)	8/79 (10,1%)	14/79 (17,7%)	14/79 (17,7%)	14/79 (17,7%)	12/79 (15,2%)	25/79 (31,6%)	20/79 (25,3%)	1/79 (1,3%)	8/79 (10,1%)
Zgoda	21/79 (26,6%)	23/79 (29,1%)	23/79 (29,1%)	23/79 (29,1%)	15/79 (19%)	25/79 (31,6%)	16/79 (20,3%)	19/79 (24,1%)	22/79 (27,8%)	18/79 (22,8%)

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

Tabela 76. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

HCPQ 2 – pokój przygotowywania leków: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”							
Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n* (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece, n* (%)	Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu, n* (%)
Wszyscy respondenci, bez względu na grupę (kolejność cykli SC i IV), N = 160							
Zdecydowana niezgoda	2/160 (1,3%)	9/160 (5,6%)	1/160 (0,6%)	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	1/160 (0,6%)	1/160 (0,6%)

HCPQ 2 – pokój przygotowywania leków: „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:”							
Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece, n* (%)	Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu, n (%)
Niezgoda	1/160 (0,6%)	6/160 (3,8%)	1/160 (0,6%)	6/160 (3,8%)	3/160 (1,9%)	7/160 (4,4%)	0/160 (0%)
Neutralność	12/160 (7,5%)	23/160 (14,4%)	21/160 (13,1%)	9/160 (5,6%)	14/160 (8,8%)	19/160 (11,9%)	11/160 (6,9%)
Zgoda	46/160 (28,8%)	29/160 (18,1%)	42/160 (26,3%)	37/160 (23,1%)	35/160 (21,9%)	39/160 (24,4%)	50/160 (31,3%)
Zdecydowana zgoda	<u>81/160 (50,6%)</u>	<u>74/160 (46,3%)</u>	<u>78/160 (48,8%)</u>	<u>90/160 (56,3%)</u>	<u>88/160 (55,0%)</u>	<u>77/160 (48,1%)</u>	<u>78/160 (48,8%)</u>
Nie dotyczy	4/160 (2,5%)	4/160 (2,5%)	2/160 (1,3%)	2/160 (1,3%)	3/160 (1,9%)	2/160 (1,3%)	5/160 (3,1%)
Brak odpowiedzi	14/160 (8,8%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)	14/160 (8,8%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)	15/160 (9,4%)
Grupa IV-P+H→SC-FDC-PH, N = 80							
Zdecydowana niezgoda	1/80 (1,3%)	7/80 (8,8%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)
Niezgoda	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)	0/80 (0%)
Neutralność	7/80 (8,8%)	13/80 (16,3%)	12/80 (15%)	4/80 (5,0%)	9/80 (11,3%)	13/80 (16,3%)	7/80 (8,8%)
Zgoda	23/80 (28,8%)	14/80 (17,5%)	23/80 (28,8%)	21/80 (26,3%)	17/80 (21,3%)	16/80 (20%)	24/80 (30,0%)
Zdecydowana zgoda	42/80 (52,5%)	37/80 (46,3%)	40/80 (50,0%)	48/80 (60,0%)	47/80 (58,8%)	43/80 (53,8%)	42/80 (52,5%)
Nie dotyczy	3/80 (3,8%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	3/80 (3,8%)
Brak odpowiedzi	3/80 (3,8%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)
Grupa SC-FDC-PH→IV-P+H, N = 80							
Zdecydowana niezgoda	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)
Niezgoda	0/80 (0%)	3/80 (3,8%)	1/80 (1,3%)	5/80 (6,3%)	2/80 (2,5%)	4/80 (5,0%)	0/80 (0%)
Neutralność	5/80 (6,3%)	10/80 (12,5%)	9/80 (11,3%)	5/80 (6,3%)	5/80 (6,3%)	6/80 (7,5%)	4/80 (5,0%)
Zgoda	23/80 (28,8%)	15/80 (18,8%)	19/80 (23,8%)	16/80 (20%)	18/80 (22,5%)	23/80 (28,8%)	26/80 (32,5%)
Zdecydowana zgoda	39/80 (48,8%)	37/80 (46,3%)	38/80 (47,5%)	42/80 (52,5%)	41/80 (51,3%)	34/80 (42,5%)	36/80 (45,0%)
Nie dotyczy	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)	1/80 (1,3%)	2/80 (2,5%)
Brak odpowiedzi	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)	5/80 (6,3%)	10/80 (12,5%)	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)	11/80 (13,8%)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

5.9.2.3 Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności leczenia porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 z perspektywy personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym. Najwyższe odsetki odpowiedzi na poszczególne pytania w całej badanej próbie zaznaczono podkreśleniem.

Tabela 77. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

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

HCPQ 3–7 – gabinet zabiegowy: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:”, n* (%)					
Odpowiedź	najwygodniejsza dla pacjentki	najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku	zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania	w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów	preferowana przez pacjentki
Nie ma różnicy	2/79 (2,5%)	10/79 (12,7%)	2/79 (2,5%)	11/79 (13,9%)	2/79 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	8/79 (10,1%)
Brak odpowiedzi	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)	2/79 (2,5%)
Grupa SC-FDC-PH → IV-P+H, N = 80					
SC-FDC-PH	68/80 (85%)	63/80 (78,8%)	77/80 (96,3%)	71/80 (88,8%)	62/80 (77,5%)
IV-P+H	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	0/80 (0%)	1/80 (1,3%)	4/80 (5%)
Nie ma różnicy	4/80 (5%)	10/80 (12,5%)	2/80 (2,5%)	7/80 (8,8%)	2/80 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	6/80 (7,5%)	5/80 (6,3%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	11/80 (13,8%)
Brak odpowiedzi	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)	1/80 (1,3%)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

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

Tabela 78. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHrance-SCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiwant].

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

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

5.9.2.4 Rekomendowana droga podania

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

Tabela 79. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adiuwant].

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

Punkt końcowy	IV-P+H→SC-FDC-PH, n*/N (%)	SC-FDC-PH→IV-P+H, n*/N (%)	Wszystkie pacjentki, n*/N (%)
Brak odpowiedzi	2/79 (2,5%)	1/80 (1,3%)	3/159 (1,9%)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

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

6 Pertuzumab/trastuzumab (FDC) *versus* pertuzumab + trastuzumab – badania obserwacyjne

6.1 Charakterystyka włączonych badań

W prezentowanym rozdziale przedstawiono przegląd zidentyfikowanych badań obserwacyjnych, w których oceniono skuteczność, bezpieczeństwo lub korzyści pozakliniczne z prowadzenia terapii pertuzumabem i trastuzumabem chorych na HER2-dodatniego raka piersi przy użyciu produktu złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC-PH).

Zidentyfikowano 2 badania spełniające podane wyżej kryteria: *Harding 2024* i PHASTER (publikacja *Munzone 2023*). Badanie *Harding 2024*, przeprowadzone w warunkach publicznej opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii (Walia), stanowi raport z przebiegu zmiany postaci podawania terapii anty-HER2 pacjentkom z rakiem piersi, ze skojarzonego podania dożylnymi formułacjami pertuzumabu i trastuzumabu na leczenie produktem skojarzonym do podań podskórnych, przeprowadzonego w całym ośrodku w związku z ograniczeniami w dostępności stanowisk do podawania leków, znacznego obciążenia pododdziału aseptycznego przygotowywaniem leków oraz dodatkowymi obciążeniami wynikającymi z pandemii COVID-19. Ocenie poddano korzyści pozakliniczne z perspektywy świadczeniodawcy (przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego), ale podano również informacje dotyczące bezpieczeństwa leczenia SC-FDC-PH w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie PHASTER przeprowadzono w 3 ośrodkach szpitalnych we Włoszech, w celu oceny głównie korzyści organizacyjnych i ekonomicznych ze stosowania w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi produktu skojarzonego do podań podskórnych, zamiast skojarzonego podania odrębnymi produktami dożylnymi; niemniej ocenie poddano także wyniki zorientowane na pacjentki i opiekunów.

Najważniejsze charakterystyki wymienionych badań, wraz z wynikami oceny ich jakości, przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe charakterystyki badań zamieszczono w załączniku.

Tabela 80. Charakterystyka badań obserwacyjnych, oceniających SC-FDC-PH w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie (publikacja) [sponsor]	Kraj / region, liczba ośrodków	Metodyka	Jakość badania	Populacja	Porównywane interwencje	Okres obserwacji	Punkty końcowe
Harding 2024 [Roche Pharmaceuticals]	Wielka Brytania (Walia), 1 ośrodek	Prospektywne badanie obserwacyjne, z sekwencyjnym porównaniem terapii (zmiana z wcześniejszej stosowanej terapii na nową) w pojedynczej kohorcie	AOTMiT: IVA NOS: 8/9 (D: 4/4; P: 1/2; W: 3/3)	<u>Kryteria włączenia:</u> - Chore na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujące terapię pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (Ontruzant®) w trakcie trwania projektu przejścia na produkt SC-FDC-PH w ośrodku prowadzącym badanie (02.2021–05.2021; okres przejścia wszystkich pacjentek na SC-FDC-PH: 01.04.2021–01.05.2021) - W przypadku pacjentek otrzymujących terapię wczesnego raka piersi wymagano, aby ≥3 cykle terapii pozostało do jej ukończenia <u>Charakterystyka kohorty:</u> N ITT = 97 N leczonych SC-FDC-PH = 96*^ (99%) Kobiety: 96 (100%) Wiek (zakres) [lat]: 28–79	SC-FDC-PH vs IV-P+H (sekwencja, u tych samych pacjentek)	Od 1 podania do 6 miesięcy, w zależności od punktu końcowego	- Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy unit</i>) - Działania niepożądane
PHASTER (Munzone 2023) [Roche S.p.A]	Włochy, 3 ośrodki	Przekrojowe badanie obserwacyjne z porównaniem dopasowanych kohort	AOTMiT: IIID NOS: 5/9 (D: 3/4; P: 1/2; W: 1/3)	<u>Kryteria włączenia:</u> - Chore na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego lub zaawansowanego, zakwalifikowane do leczenia pertuzumabem z trastuzumabem w jednym z 3 ośrodków prowadzących badanie, w ramach standardowej praktyki klinicznej - Wiek ≥18 lat - Brak wcześniejszego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem (chore przed rozpoczęciem leczenia) lub zasadność zmiany drogi podania tej terapii <u>Charakterystyka kohort (SC-FDC-PH vs IV-P+H):</u> N[#] = 28 vs 21 Wiek 18-65 lat: 79% vs 81% Leczenie raka przerzutowego: 89% vs 53% Brak danych o leczonym stadium: 11% vs 14%	SC-FDC-PH vs IV-P+H jako adiuwant lub leczenie raka przerzutowego† (porównanie równoległych kohort i sekwencja w podgrupie [‡])	Od 1 podania do roku (średnio 14 cykli leczenia), w zależności od punktu końcowego	- Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) - Czas pracy personelu medycznego - Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala - Odzyskiwalna wydajność szpitala - Koszty pośrednie (społeczne) - Ocena pobytu w szpitalu przez pacjentki - Preferowana droga podania terapii anty-HER2[§]

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

† wsparcie finansowe dotyczyło wyłącznie opracowania manuskryptu do publikacji (grant), samo badanie nie było finansowane z zewnętrznych źródeł;

^ jedna pacjentka, spośród 97 zidentyfikowanych kandydatek do zmiany formy leczenia, odmówiła przejścia na SC-FDC-PH z powodu zbliżania się do końca zaplanowanej terapii wczesnego raka piersi;

‡ w badaniu zaznaczono, że każda z prowadzonych terapii pertuzumabem z trastuzumabem, niezależnie od drogi podania (SC-FDC-PH lub IV-P+H), obejmowała fazę skojarzoną z chemioterapią (pertuzumab z trastuzumabem plus docetaksel, karboplatyna, paklitaksel lub winorelbina), po której następował etap leczenia w monoterapii anty-HER2 (wyłącznie pertuzumab z trastuzumabem); w leczeniu adiuwantowym pacjentki

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

otrzymywały 4 cykle pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią, a następnie 14 cykli pertuzumabu z trastuzumabem; w leczeniu raka przerzutowego pacjentki otrzymywały 6 cykli leczenia skojarzonego z chemioterapią, a następnie kontynuowały leczenie anty-HER2 bez chemioterapii, do progresji choroby (maksymalnie do 24 cykli); leczenie w fazie monoterapii anty-HER2 było podawane, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu, co 3 tygodnie;

ogółem leczenie SC-FDC-PH otrzymywały 42 pacjentki, z czego 33 wypełniły kwestionariusze – 5 w fazie leczenia skojarzonego z CTH i 28 w fazie monoterapii anty-HER2; z uwagi na małą liczebność i heterogeniczność podgrupy chorych, które wypełniły kwestionariusze w fazie leczenia skojarzonego ostatecznie wyników tej podgrupy nie uwzględniono w badaniu; nie podano danych dotyczących przeżyty w kohorcie IV-P+H (21 pacjentek wypełniło kwestionariusze);

\$ ocenę preferencji względem drogi podania terapii anty-HER2 przeprowadzono w podgrupie pacjentek w kohorcie SC-FDC-PH, które były leczone IV-P+H przed włączeniem do badania (N = 27)

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

W badaniu *Harding 2024* zmiany postaci terapii na SC-FDC-PH dokonano u wszystkich pacjentek z rakiem HER2-dodatnim, u których prowadzono leczenie skojarzone IV-P+H w ośrodku prowadzącym badanie, z wyjątkiem chorych z rakiem wczesnym zbliżających się do planowego zakończenia leczenia. Wobec tego w analizowanej kohorcie chorych wszystkie opisywane pacjentki najpierw były leczone IV-P+H, a następnie SC-FDC-PH. W analizach uwzględniono 96 z 97 (99%) pacjentek (100% kobiet) wytypowanych do zmiany postaci terapii, w wieku od 28 do 79 lat. Pacjentki były kwalifikowane do leczenia anty-HER2 zgodnie z rutynową praktyką ośrodka. Nie podano bardziej szczegółowych informacji dotyczących leczonej kohorty ani zastosowanych interwencji.

W badaniu PHASTER, z uwagi na brak refundacji produktu leczniczego Phesgo® we Włoszech w okresie prowadzenia badania i związaną z tym ograniczoną liczbę dostępnych dawek SC-FDC-PH, tylko część pacjentek kwalifikowanych do leczenia pertuzumabem z trastuzumabem mogła otrzymać SC-FDC-PH; pozostałe pacjentki były leczone standardowymi, dożylnymi formułacjami pertuzumabu i trastuzumabu (IV-P+H). W celu oceny korzyści ze stosowania nowej formułacji pacjentki w grupie IV-P+H utworzyły grupę kontrolną, dopasowaną do chorych leczonych SC-FDC-PH pod względem wieku (≤ 65 lat / > 65 lat) i stanu klinicznego (leczenie adiuwantowe / leczenie raka przerzutowego). Jak zaznaczono w publikacji, każda z prowadzonych terapii pertuzumabem z trastuzumabem, niezależnie od drogi podania (SC-FDC-PH lub IV-P+H), obejmowała fazę skojarzoną z chemioterapią (pertuzumab z trastuzumabem plus docetaksel, karboplatyna, paklitaksel lub winorelbina), po której następował etap leczenia w monoterapii anty-HER2 (wyłącznie pertuzumab z trastuzumabem). W leczeniu adiuwantowym pacjentki otrzymywały 4 cykle pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią, a następnie 14 cykli pertuzumabu z trastuzumabem; w leczeniu raka przerzutowego pacjentki otrzymywały 6 cykli leczenia skojarzonego z chemioterapią, a następnie kontynuowały leczenie anty-HER2 bez chemioterapii, do progresji choroby (maksymalnie do 24 cykli). Leczenie w fazie monoterapii anty-HER2 było podawane, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu, co 3 tygodnie. Do analiz w badaniu włączono 28 vs 21 chorych, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, które wypełniły kwestionariusze w fazie monoterapii anty-HER2 (bez chemioterapii). W kohorcie SC-FDC-PH uwzględniono więcej pacjentek z rakiem przerzutowym, niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 89% i 53%.

Dane analizowane w badaniu *Harding 2024* pochodziły z narzędzia informatycznego służącego do kontraktowania i wyceny świadczeń w pojedynczym ośrodku. Z kolei w badaniu PHASTER wyniki uzyskano na drodze: (1) wywiadów z profesjonalistami medycznymi, biorącymi udział w opiece nad pacjentkami

z HER2-dodatnim rakiem piersi (onkolog, pielęgniarka, farmaceuta w szpitalu); (2) kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentki; (3) bezpośredniego pomiaru czasu pobytów pacjentek na oddziale dziennym, w ramach badania typu „time and motion” oraz (4) piśmiennictwa (koszty). Dane pochodzące z 3 szpitali uczestniczących w badaniu PHASTER uśredniono, uzyskując wyniki dla „przeciętnego ośrodka”.

W badaniu *Harding 2024* oceny dokonywano, w zależności od punktu końcowego, w horyzoncie czasowym pojedynczego podania terapii anty-HER2 do 6 miesięcy, a w badaniu PHASTER – od pojedynczego podania do roku leczenia, obejmującego średnio 14 cykli leczenia anty-HER2.

W ocenie jakości badanie *Harding 2024* zostało sklasyfikowane na poziomie IVA w hierarchii badań AOT-MiT i otrzymało 8 na 9 punktów w skali NOS; ocena została tylko nieznacznie obniżona z uwagi braku skrzyżowania grup – leczenie w sekwencji nie zapewnia kontroli zmian, które mogły zajść np. w zarządzeniu ośrodkiem. Badanie PHASTER zostało sklasyfikowane na poziomie IIID w hierarchii badań AOTMiT i otrzymało 5 na 9 punktów w skali NOS; obniżenie punktacji wynikało z braku informacji dotyczących sposobu alokacji pacjentek do kohort SC-FDC-PH i IV-P+H, znaczna różnica w proporcji chorych leczonych w stadium przerzutowym pomiędzy porównywanymi grupami, częściowo nieobiektywne źródła danych (m.in. ocena czasu trwania etapów ścieżki pacjenta w dużym stopniu na podstawie kwestionariuszy) oraz ograniczona kompletność obserwacji (w grupie SC-FDC-PH uwzględniono 67% [28 z 42] wyjściowo włączonych pacjentek; brak informacji o przepływie w grupie kontrolnej).

Całościową charakterystykę tabelaryczną każdego z opisywanych badań pierwotnych zamieszczono w załączniku.

6.2 Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa raportowano wyłącznie z badania *Harding 2024*. W publikacji zaznaczono, że w przyjętym okresie raportowania nie odnotowano żadnych niepożądanych reakcji związanych z podaniem SC-FDC-PH.

6.3 Ocena drogi podania

6.3.1 Ocena z perspektywy pacjentek

6.3.1.1 Preferowana droga podania terapii anty-HER2

Ocenę preferencji względem drogi podania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi przeprowadzono w badaniu PHASTER, w ramach szerszej oceny uwzględniającej perspektywę pacjentki (drugorzędowy punkt końcowy). Oceny dokonano w subpopulacji chorych, które przed terapią przy użyciu produktu złożonego do podań podskórnych (SC-FDC-PH) przechodziły również leczenie skojarzone preparatami dożylnymi (IV-P+H) przed włączeniem do badania; N = 27 (z 28 pacjentek włączonych do analizy w grupie SC-FDC-PH).

Pacjentki poproszono o ocenę stopnia własnej preferencji wobec terapii SC-FDC-PH względem IV-P+H na skali od 1 (brak preferencji postaci SC-FDC-PH) do 5 (bardzo silna preferencja postaci SC-FDC-PH).

Średnia ocena uzyskana w badanej populacji wyniosła 4,6 (na maksymalne 5) punktu. Jest to wynik wskazujący na wyrażenie bardzo silnej lub silnej preferencji wobec postaci SC-FDC-PH w analizowanej grupie chorych. Dla opisanego wyniku nie podano miary rozrzutu.

6.3.1.2 Ocena pobytu w szpitalu

W badaniu PHASTER dokonano kwestionariuszowej oceny pobytu w szpitalu z perspektywy pacjentek (drugorzędowy punkt końcowy badania), w szczególności stopnia zadowolenia ze świadczonych usług. W kwestionariuszu przedstawionym pacjentkom zawarto pytania dotyczące doświadczeń pacjentek z pobytu na oddziale dziennym, które następnie porównano pomiędzy kohortami leczonymi SC-FDC-PH i IV-P+H. Pacjentki oceniały wyróżnione aspekty pobytu na oddziale w skali od 1 (nieodpowiednie) do 5 (wysoce odpowiednie). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Ocena pobytu w szpitalu z perspektywy pacjentek; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.

Oceniany aspekt pobytu	SC-FDC-PH		IV-P+H		SC-FDC-PH vs IV-P+H [pkt]*
	N	Średnia [pkt]	N	Średnia [pkt]	
Czas oczekiwania pomiędzy działaniami („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym okresy oczekiwania były odpowiednie?”)	27	2,6	19	3,1	-0,5
Całkowity czas pobytu („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym całkowity czas pobytu uznawałaś za odpowiedni?”)	25	2,8	19	3,4	-0,6

Oceniany aspekt pobytu	SC-FDC-PH		IV-P+H		SC-FDC-PH vs IV-P+H [pkt]*
	N	Średnia [pkt]	N	Średnia [pkt]	
Poziom organizacji („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym uważałaś poziom organizacji za odpowiedni?”)	27	3,3	18	4,1	-0,8
Wsparcie od personelu („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym uważałaś poziom wsparcia otrzymywanego ze strony personelu medycznego za odpowiedni?”)	28	4,4	18	4,8	-0,4

Uzyskane wyniki wskazywały, według autorów badania, na nieznaczne różnice w doświadczeniach pobytu na oddziale dziennym pomiędzy pacjentkami leczonymi SC-FDC-PH i IV-P+H, przy nieco wyższych ocenach w grupie IV-P+H. W obu grupach pacjentki uzyskały, w swojej ocenie, adekwatne wsparcie od personelu medycznego (odpowiednio 4,4 i 4,8 pkt; MD = -0,4 pkt), natomiast umiarkowanie pozytywnie oceniona została adekwatność czasu oczekiwania pomiędzy aktywnościami oraz całkowitego czasu spędzonego na oddziale (odpowiednio 2,8 vs 3,4 i 2,6 vs 3,1 pkt; MD = -0,5 i -0,6 pkt). Największa różnica, na niekorzyść doświadczeń grupy SC-FDC-PH, wystąpiła w ocenie poziomu organizacji na oddziale: 3,3 vs 4,1; MD = -0,8. Dla opisanych wyników nie podano miar rozrzutu, nie przeprowadzono także porównania wyników w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H metodami analizy statystycznej.

6.3.2 Ocena z perspektywy społecznej

6.3.2.1 Koszty pośrednie (społeczne)

W badaniu PHASTER ocenie poddano koszty społeczne (pośrednie) terapii anty-HER2 prowadzonej u chorych na raka piersi w postaci SC-FDC-PH, w porównaniu z IV-P+H. Oszacowania przeprowadzono w oparciu o oceniony w badaniu średni czas pobytu w szpitalu oraz czas dojazdu do ośrodka, składające się na przeciętny czas przyjęcia cyklu terapii. W oparciu o przeprowadzone pomiary oraz dodatkowe założenia pochodzące z danych literaturowych oceniono wartość utraconej produktywności pacjentek i opiekunów, w związku z terapią anty-HER2. Wyniki przeprowadzonych oszacowań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Koszty pośrednie (społeczne) terapii anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.

Kategoria zasobów/kosztów	PH FDC SC	P+T IV	PH FDC SC vs P+T IV
Czas poświęcony na pojedynczą terapię [godz : min]			
Pobyt w szpitalu	04:26	05:25	-00:59
Transport	01:52	01:52	00:00
Całkowity czas przyjęcia cyklu terapii	06:18	07:17	-00:59

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Kategoria zasobów/kosztów	PH FDC SC	P+T IV	PH FDC SC vs P+T IV
Utracona produktywność†			
Koszt społeczny w przeliczeniu na 1 pracującą pacjentkę	1388 €	1601 €	-213 € (-13,3%)
Roczny koszt społeczny (pacjentki)^	31 633 €	36 487 €	-4854 €
Koszt społeczny w przeliczeniu na 1 pracującego opiekuna	1544 €	1784 €	-240 € (-13,5%)
Roczny koszt społeczny (opiekunowie)‡	29 950 €	34 606 €	-4656 €
Łączny roczny koszt społeczny# (pacjentki + opiekunowie)	61 583 €* *	71 093 €* *	-9510 €

† oszacowania przeprowadzone przez autorów badania przy założeniu średniej liczby 14 podań leków anty-HER2 na terapię;

^ oszacowania przeprowadzone przez autorów badania przy założeniu, że 43% pacjentek pracuje;

‡ oszacowania przeprowadzone przez autorów badania przy założeniu, że 60% opiekunów pracuje, a opiekun towarzyszy 61% pacjentek;

w przeciętnym („uśrednionym”) ośrodku

Z oszacowań przeprowadzonych w ramach badania PHASTER wynika, że skrócenie średniego czasu poświęcanego na przyjęcie cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu terapii w postaci SC-FDC-PH zamiast IV-P+H przekłada się na zmniejszenie kosztów utraconej produktywności pacjentek i opiekunów o średnio 213 € na jedną pracującą pacjentkę i o 240 € na jednego pracującego opiekuna. Rocznie zastąpienie terapii IV-P+H przez SC-FDC-PH generuje oszczędności z perspektywy społecznej w kwocie 4854 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności pacjentek i 4656 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności opiekunów – łącznie 9510 € w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek.

6.3.3 Ocena z perspektywy świadczeniodawcy

6.3.3.1 Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*)

W badaniu *Harding 2024* oceniono zmiany w przepustowości oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*) po zmianie postaci podawania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem chorym na raka piersi w ośrodku, przy pomocy danych z narzędzia informatycznego służącego do kontraktowania i wyceny terapii prowadzonych w SACT. Oceniane parametry zdefiniowano następująco:

- Przepustowość pododdziału aseptycznego wyrażono jako liczbę dni, w których przekroczono ustalony limit przepustowości (ang. *maximum unit capacity*). Dniom, w których przepustowość oddziału wyniosła >90% ustalonej wielkości maksymalnej przypisywano „poziom ostrzegawczy” (ang. *alert level*), zdefiniowany jako gotowość do podjęcia działań koniecznych do zapewnienia

bezpieczeństwa pacjentom. Dniom, w których oddział pracował powyżej 100% ustalonej wielkości maksymalnej przypisywano „poziom działania” (ang. *action level*), zdefiniowany jako konieczność podjęcia działań zapewniających bezpieczeństwo pacjentom.

- Oszczędność czasu zajmowania przez pacjentki stanowiska do podawania leków w ambulatorium (ang. *day unit chair time*) oceniono w oparciu o zasady rezerwacji zabiegów.
- Oszczędność czasu przeznaczanego na aseptyczne przygotowanie leków (ang. *aseptic preparation time*) obliczano przy użyciu średnich wartości dostarczonych przez zespół usług technicznych ośrodka. Szacunki oszczędności czasu były sporządzane na początku projektu („godziny planowane”) i aktualizowane co miesiąc w oparciu o rzeczywiste oszczędności czasu osiągnięte w poprzednich miesiącach („godziny prognozowane”). Przedstawiane są godziny planowane, prognozowane oraz rzeczywiste oszczędności czasu.

Dostępne dane liczbowe, pokazujące raportowane w publikacji *Harding 2024*, pozakliniczne korzyści uzyskane przez ośrodek w wyniku zmiany postaci podawania terapii pertuzumabem z trastuzumabem chorym na HER2-dodatniego raka piersi, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie *Harding 2024*.

Kategoria zasobów		Horyzont czasowy oceny	SC-FDC-PH	IV-P+H	SC-FDC-PH vs IV-P+H [^]
Rezerwowany czas na podanie terapii pertuzumabem z trastuzumabem [godz.]	Podanie pierwsze (dawki nasycające)	1 (każde) podanie	1	5,5	-4,5*
	Podanie kolejne (dawki podtrzymujące)	1 (każde) podanie	0,75	2,5	-1,75*
Czas aseptycznego przygotowania leku [godz.]		6 miesięcy [†]	bd.	bd.	-3062
Czas zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium [godz.]		6 miesięcy [†]	bd.	bd.	-6764
Przekroczenie maksymalnej przepustowości oddziału, liczba dni z przekroczeniem / liczba dni pracy oddziału (%)	>100% („ <i>action level</i> ”)	Przed zmianą: 2 miesiące [‡]	0/21 (0%)	9/55 (16,4%)	-16,4 p.p.*
	>90% („ <i>alert level</i> ”)	Po zmianie: 1 miesiąc [#]	1/21 (4,8%)	10/55 (18,2%)	-13,4 p.p.*

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

[^] różnica SC-FDC-PH - IV-P+H;

[†] w okresie od 01.04.2021 do 30.09.2022;

[‡] w marcu i kwietniu 2021 r., przed zmianą IV-P+H na SC-FDC-PH;

[#] w maju 2021, po zmianie IV-P+H na SC-FDC-PH

Po zmianie postaci terapii na SC-FDC-PH w celu podania terapii anty-HER2 na świadczenie związane z podaniem leku rezerwowano 45 minut, z wyjątkiem czasu trwania pierwszego podania, zaplanowanego na 60 minut. Oznaczało to znaczące skrócenie czasu trwania zabiegu podania leku, w porównaniu

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

z wcześniej stosowaną w ośrodku terapią preparatami dożylnymi (IV-P+H), rezerwowanego na, odpowiednio, 5,5 godziny podczas pierwszego cyklu leczenia i 2,5 godziny na podanie dawek podtrzymujących. Oznacza to zaoszczędzenie 4,5 godziny na każdym pierwszym podaniu terapii pertuzumabem z trastuzumabem oraz 1,75 godziny na każdym kolejnym podaniu tej terapii. Jak zaznaczyli autorzy badania, zarezerwowany czas był wystarczający na udzielenie porady pacjentce oraz na ponowne uzyskanie zgody przed podaniem i kaniulacją (jeśli była wymagana).

Jak podają autorzy badania, w półrocznym okresie pomiędzy 01.04.2021 r. a 30.09.2022 r. zastąpienie leczenia skojarzonego IV-P+H podawaniem SC-FDC-PH u 96 chorych na HER2-dodatniego raka piersi pozwoliło na zaoszczędzenie łącznie 3062 godzin przeznaczanych na aseptyczne przygotowywanie leku do podania oraz 6764 godzin zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium. Ponadto, po zmianie postaci terapii HER2-dodatniego raka piersi z IV-P+H na SC-FDC-PH odnotowano zmniejszenie liczby dni, w których przekroczono maksymalną przepustowość pododdziału aseptycznego. W marcu i kwietniu 2021 r., przed zmianą stosowanej formacji, na 55 dni działania oddziału odnotowano 9 dni, w których maksymalną przepustowość przekroczono o >100% i 10 dni przekroczenia maksymalnej przepustowości o >90%. W maju 2021 r., po zmianie postaci terapii z IV-P+H na SC-FDC-PH, na 21 dni działania oddziału wystąpił tylko 1 dzień, w którym maksymalna przepustowość została przekroczona o >90%.

W ocenie autorów badania zmiana postaci podawania podwójnej blokady HER-2 na SC-FDC-PH pozwoliła także na znaczące uwolnienie przepustowości oddziału, z uwzględnieniem zarówno czasu potrzebnego do aseptycznego przygotowywania leków, jak i czasu zajmowania stanowiska do podawania leków. Uwolniony czas poświęcono na obsługę pacjentów.

6.3.3.2 Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”)

Szczegółowej oceny czasu pobytu pacjentki przyjmującej terapię anty-HER2 w oddziale dziennym szpitala onkologicznego („ścieżka pacjenta”), z uwzględnieniem całkowitego czasu pobytu oraz poszczególnych etapów „ścieżki pacjenta”, dokonano w badaniu PHASTER. W przeprowadzonej analizie czasu pobytu wyróżniono dwa wskaźniki określające status pacjentki: (1) całkowity czas pobytu na oddziale, od przybycia na oddział do wypisu oraz (2) proporcja czasu, w których pacjentki poddane są konkretnym działaniom personelu medycznego („aktywność”) do czasu oczekiwania (czas pomiędzy działaniami, nie wnoszący wartości dodanej do procesu leczniczego). Wyniki uzyskane w badaniu przedstawiono w tabeli.

Tabela 84. Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) – czas trwania poszczególnych etapów i łącznie, w horyzoncie pojedynczego podania (ocena w fazie monoterapii anty-HER2); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie PHASTER.

Etap ścieżki pacjenta		Średni czas [godziny : minuty]		SC-FDC-PH vs IV-P+H [^]
		SC-FDC-PH [†]	IV-P+H [‡]	
Całkowity czas pobytu w szpitalu	Aktywność	00:48*	02:18*	-01:30 (-65%)*
	Oczekiwanie	03:34*	03:04*	00:30 (+16%)*
	Łącznie	04:26	05:25	-00:59 (-18%)
Czas trwania poszczególnych etapów ścieżki pacjenta				
Podanie leków i obserwacja	Aktywność	00:13	01:42	-01:29 (-87%)
	Oczekiwanie	00:57	01:04	-00:07 (-11%)*
	Łącznie	01:10*	02:46*	-01:36 (-58%)*
Wizyta u onkologa, przepisanie leku	Aktywność	00:16	00:19	-00:03 (-16%)*
	Oczekiwanie	01:08	00:59	00:09 (+15%)*
	Łącznie	01:24*	01:18*	00:06 (+8%)*
Badanie krwi (pobranie i analiza)	Aktywność	00:12	00:10	00:02 (+20%)*
	Oczekiwanie	00:31	00:20	00:11 (+55%)*
	Łącznie	00:43*	00:30*	00:13 (+43%)*
Wyrażenie zgody na zabieg przez pacjentkę	Aktywność	00:07	00:07	00:00 (0%)*
	Oczekiwanie	00:58	00:41	00:17 (+41%)*
	Łącznie	01:05*	00:48*	00:17 (+35%)*

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

[^] różnica SC-FDC-PH - IV-P+H i różnica procentowa (skrócenie lub wydłużenie czasu trwania danego etapu przy zastosowaniu SC-FDC-PH względem IV-P+H);

[†] wyniki uzyskano z 51 pomiarów – 8 z bezpośrednich obserwacji i 43 z kwestionariuszy;

[‡] wyniki uzyskano z 21 pomiarów – 5 z bezpośrednich obserwacji i 16 z kwestionariuszy

Łączny czas trwania „ścieżki pacjenta”, z uwzględnieniem etapów aktywnych i okresów oczekiwania, wyniósł średnio 4 godziny i 26 minut w grupie SC-FDC-PH i 5 godzin i 25 minut w grupie IV-P+H, co oznacza 59 minut (-18%) zaoszczędzonych przy podaniu pojedynczego cyklu terapii anty-HER2 dzięki zastosowaniu nowej, wnioskowanej postaci terapii. Przy tym średni czas trwania działań takich jak przyjęcie zgody na zabieg, badanie krwi i czas wizyty u onkologa były zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (różnice nie przekraczające 20 minut) – co było zgodne z oczekiwaniami (nie oczekiwano wpływu różnic w formulacji na te etapy postępowania). Z kolei średni czas podawania leków i następującej po podaniu obserwacji był znacznie niższy w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą IV-P+H: odpowiednio 13 minut vs 1 godzina i 42 minuty, co oznacza oszczędność 1 godziny i 29 min (- 87%) na każdym cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu produktu złożonego do podań podskórnych.

6.3.3.3 Czas pracy personelu medycznego

W badaniu PHASTER wśród potencjalnych korzyści związanych ze zmianą postaci i drogi podania terapii anti-HER2 oceniono zaoszczędzony czas pracy personelu medycznego. Pomiarowi podlegał czas pracy personelu medycznego rozumiany jako czas poświęcony przez personel medyczny na zajmowanie się pacjentkami (z uwzględnieniem czasu przygotowania leku przez farmaceutę), w każdej z wyróżnionych etapów „ścieżki pacjenta” oraz łącznie. Czas przygotowania i podania leku był raportowany przez personel medyczny w ramach wywiadów, natomiast czas trwania pozostałych etapów rejestrowano w kwestionariuszach i bezpośrednich pomiarach. Ze względu na brak konieczności pełnego zaangażowania personelu w czasie pozostawiania pacjentki na fotelu zabiegowym w czasie przyjmowania wlewu dożylnego, czas pracy personelu podczas podawania leku był raportowany przez pielęgniarki.

Wyniki oceny czasu pracy personelu medycznego w badaniu PHASTER przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Czas pracy personelu medycznego – czas trwania poszczególnych etapów i łącznie, w horyzoncie pojedynczego podania (ocena w fazie monoterapii anti-HER2); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.

Etap opieki nad pacjentem	Średni czas [minuty]		SC-FDC-PH vs IV-P+H [^]
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
Całkowity czas pracy	51,6	68,9	-17,3 (-25%)
Czas trwania poszczególnych etapów opieki nad pacjentem			
Podanie leków	13	25	-12 (-48%)*
Przygotowanie leków	2	7	-5 (-71%)*
Wizyta u onkologa	17	19	-2 (-11%)*
Badanie krwi	13	11	2 (+18%)*
Wyrażenie zgody na zabieg przez pacjentkę	7	7	0 (0%)*

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

[^] różnica SC-FDC-PH - IV-P+H i różnica procentowa (skrócenie lub wydłużenie czasu trwania danego etapu przy zastosowaniu SC-FDC-PH względem IV-P+H)

W obu porównywanych grupach czas poświęcony przez personel szpitala na przyjęcie zgody pacjentki (pracownik administracyjny), badanie krwi (pielęgniarka) i wizytę (lekarz onkolog) wyniósł łącznie około 37 minut. Przygotowanie leku do podania przez farmaceutę trwało o 5 minut krócej w przypadku zastosowania postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do postaci IV-P+H (odpowiednio 2 vs 7 minut dla pojedynczego podania). Natomiast średni czas poświęcony przez pielęgniarkę na podanie leku był w przypadku terapii SC-FDC-PH o prawie połowę krótszy od czasu trwania tej czynności w grupie IV-P+H: odpowiednio 13 vs 25 minut, czyli średnio o 12 minut (-48%) krócej w grupie SC-FDC-PH w każdym cyklu.

Biorąc pod uwagę całość opieki nad pacjentką przy poddaniu pojedynczego cyklu podwójnej blokady HER2, leczenie przy zastosowaniu produktu złożonego (SC-FDC-PH) związane było z krótszym czasem pracy personelu niż przy zastosowaniu produktów dożylnych (IV-P+H), w szczególności farmaceuty i pielęgniarki, o średnio 17,3 minuty (odpowiednio 51,6 minuty vs 68,9 minuty; -25%).

6.3.3.4 Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala

Bezpośrednie koszty leczenia chorych na HER-2 dodatniego raka piersi trastuzumabem i pertuzumabem w dwóch porównywanych formułacjach z perspektywy szpitala poddano ocenie w badaniu PHASTER, biorąc pod uwagę zasoby zużywane w toku działań podejmowanych na oddziale dziennym. W oszacowaniach uwzględniono koszt personelu medycznego, materiałów eksploatacyjnych zużywanych podczas podawania leków (np. worki infuzyjne, strzykawki, rękawiczki, leki), wszczepianie cewników naczyniowych oraz koszty ogólne (np. koszty administracyjne, koszty usług i mediów).

W ramach oceny zużycia zasobów w ośrodkach uczestniczących w badaniu oceniono częstość stosowania cewników naczyniowych u pacjentek poddawanych terapii pertuzumabem z trastuzumabem, z wyróżnieniem ich typu. Wyniki tej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Zużycie cewników naczyniowych w terapii anti-HER2 (uśrednione wyniki z 3 ośrodków); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie PHASTER.

Typ cewnika	SC-FDC-PH, %	IV-P+H, %
Port naczyniowy (<i>port-a-cath</i>)	7%	68%
Żyłny cewnik centralny zakładany z dostępu obwodowego	0	32%
Brak cewnika	93%	0

Z przedstawionych danych wynika, że w grupie leczonej preparatami dożylnymi, wymagającymi założenia cewnika, 68% pacjentek wymagało założenia portu naczyniowego (*port-a-cath*), a u 32% zastosowano żylny cewnik centralny zakładany z dostępu obwodowego. Natomiast w grupie leczonej produktem złożonym do podań podskórnych wykorzystanie cewnika naczyniowego odnotowano w przypadku 7% pacjentek (w każdym przypadku był to port naczyniowy).

Oszacowane następnie koszty bezpośrednie i oszczędności szpitala w przeliczeniu na pojedyncze podanie leczenia anti-HER2 (uśrednione wyniki z 3 ośrodków, oszacowane w fazie monoterapii), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Oszczędności szpitala w przeliczeniu na pojedyncze podanie leczenia anty-HER2 (uśrednione wyniki z 3 ośrodków, oszacowane w fazie monoterapii); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.

Kategoria kosztów	Średnia [€]		SC-FDC-PH vs IV-P+H [^] [€]
	SC-FDC-PH	IV-P+H	
Personel medyczny	bd.	bd.	-7,26
Materiały eksploatacyjne	5,87	17,17	-11,30
Cewniki	1,25	23,04	-21,79
Koszty ogólne [‡]	bd.	bd.	-85,60
łącznie	41,6	167,6	-125,95

[^] różnica SC-FDC-PH - IV-P+H;

[†] koszty personelu skalkulowano na podstawie średniego czasu pracy każdego specjalisty zaangażowanego w dany etap opieki nad pacjentką oraz średnie, roczne wynagrodzenie brutto na danym stanowisku pracy;

[‡] koszty ogólne, obejmujące pośrednie usługi zdrowotne, koszty apteki, koszty przekształceń i ogólne, koszty zarządcze i pośrednie, amortyzację oraz niemedyceńskie towary i usługi, kalkulowano odpowiednio do czasu pobytu pacjentki na fotelu zabiegowym; szacowany koszt zajęcia fotela zabiegowego przez godzinę oszacowano na 57,6 €

Łączny średni koszt bezpośredni podania podwójnej blokady HER2 pacjentce z rakiem piersi w badaniu PHASTER oszacowano na 41,6 € w grupie SC-FDC-PH i na 167,6 € w grupie IV-P+H. Różnica ta oznacza, że na każdym podaniu terapii anty-HER2 produktem skojarzonym do podań podskórnych zamiast preparatami dożylnymi szpital oszczędza średnio 125,95 €. Największa oszczędność uzyskiwana jest w kategorii kosztów ogólnych, związanych z czasem zajmowania przez chorych stanowiska do podawania leków: 85,6 € na każde podanie.

6.3.3.5 Odzyskiwalna wydajność szpitala

Odzyskiwalną wydajność szpitala (ang. *recoverable efficiency for the hospital*), stanowiącą miarę wpływu zmiany postaci terapii na organizację pracy szpitala, oceniano w badaniu PHASTER. Wynik ten zdefiniowano jako liczbę dodatkowych terapii, które mogą zostać przeprowadzone, w ramach tych samych zasobów ośrodka, tj. przy dostępnej liczbie stanowisk do podawania leków, personelu i w tych samych godzinach otwarcia, jak przed ocenianą zmianą.

Wyniki podane w przeliczeniu na „uśredniony ośrodek” zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Odzyskiwalną wydajność szpitala (ang. *recoverable efficiency for the hospital*); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.

Kategoria zasobów/kosztów	SC-FDC-PH vs IV-P+H [^]
Czas podania leku i obserwacji (1 cykl) [godziny : minuty]	-1:29
Czas podania leku i obserwacji (na całą leczoną populację) [†] [godziny]	-1100

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Kategoria zasobów/kosztów	SC-FDC-PH vs IV-P+H [^]
Dodatkowe terapie możliwe do przeprowadzenia w zaoszczędzonym czasie [‡]	532

[^] różnica SC-FDC-PH - IV-P+H;

[†] przy założeniu leczenia 53 pacjentek (wyjściowa populacja chorych na raka piersi zakwalifikowanych do terapii pertuzumabem z trastuzumabem we wszystkich 3 ośrodkach biorących udział w badaniu);

[‡] przy założeniu średniego czasu podawania terapii onkologicznej w czasie 124 min. (na podst. piśmiennictwa)

Jak oszacowano w badaniu PHASTER, w przypadku podawania chorym na raka piersi podwójnej blokady HER2 w postaci SC-FDC-PH vs IV-P+H zamiast IV-P+H, uwolniony w każdym cyklu czas dostępności stanowiska do podawania leków (średnio 1 godzina i 29 minut) w całej leczonej populacji pacjentek (N = 53 w 3 ośrodkach uczestniczących w badaniu) przekłada się na przeciętnie 1100 dodatkowych godzin dostępności foteli zabiegowych. W zakładanej, rocznej populacji chorych, zaoszczędzone w ten sposób zasoby dają możliwość podania dodatkowych 532 terapii onkologicznych.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Phesgo®, ostatnia aktualizacja na stronie EMA w dniu 22 sierpnia 2024 r. (*ChPL Phesgo*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, astenia i bóle stawów.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem były: gorączka neutropeniczna, niewydolność serca, gorączka, neutropenia, posocznica w przebiegu neutropenii, zmniejszenie liczby granulocytów i zapalenie płuc.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo był na ogół spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, z występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia jako dodatkowego działania niepożądanego (15,3% w porównaniu z 0,4%).

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA rozkład ciężkich zdarzeń niepożądanych był równomierny pomiędzy grupą terapeutyczną otrzymującą produkt leczniczy Phesgo a grupą otrzymującą dożylnie pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem. Następujące działania niepożądane były zgłaszane z większą częstością ($\geq 5\%$) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Phesgo niż w grupie otrzymującej dożylnie pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem: łysienie 79% w porównaniu z 73%, ból mięśni 27,0% w porównaniu z 20,6% oraz duszność 12,1% w porównaniu z 6%.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oceniano u 3834 pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w badaniach rejestracyjnych CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA,

APHINITY i FEDERICA. Bezpieczeństwo było na ogół spójne w tych badaniach, chociaż częstość występowania i najczęstsze działania niepożądane różniły się w zależności od tego, czy pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawano równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi, czy bez tych leków.

W Tabeli 2 w ChPL [patrz również: tabela poniżej], w pierwszej kolumnie przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią we wspomnianych niżej rejestracyjnych badaniach klinicznych (n= 3834) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ pertuzumab jest stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest potwierdzić związek przyczynowy pomiędzy działaniem niepożądanym a konkretnym produktem leczniczym. W dwóch ostatnich kolumnach wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej produktem leczniczym Phesgo w badaniu FEDERICA (n=243), gdy produkt leczniczy Phesgo był podawany z chemioterapią i w monoterapii.

- CLEOPATRA, w którym pertuzumab był podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem pacjentom z przerzutowym rakiem piersi (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) i TRYPHAENA (n= 218), w których neoadjuwantową terapię pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym zapalnym lub wczesnym rakiem piersi
- APHINITY, w którym terapię adjuwantową pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą taksany opartą na antracyklinach lub bez antracyklin u pacjentów z wczesnym rakiem piersi (n= 2364)
- FEDERICA, w którym produkt leczniczy Phesgo (n= 243) lub dożylny pertuzumab i trastuzumab (n= 247) był najpierw podawany w skojarzeniu z chemioterapią (faza leczenia neoadjuwantowego), a następnie był podawany w monoterapii (faza leczenia adjuwantowego) u pacjentów z wczesnym rakiem piersi.

Poniższe działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Tabela 89. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych^{^,^^} oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu[†].

Działania niepożądane (preferowany termin MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	N = 3834^		N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Produkt leczniczy Phesgo z chemioterapią	Produkt leczniczy Phesgo w monoterapii	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Gorączka neutropeniczna*	Bardzo często	Często	Nieznana	
Leukopenia	Bardzo często	Często	Często	
Zaburzenia serca				
Dysfunkcja lewej komory**	Często	Niezbyt często	Niezbyt często	
Niewydolność serca**	Często	Niezbyt często	Często	
Zaburzenia oka				
Nasilone łzawienie	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Ból brzucha	Bardzo często	Często	Często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Uczucie zmęczenia	Bardzo często	Bardzo często	Często	
Zapalenie błony śluzowej	Bardzo często	Bardzo często	Niezbyt często	
Astenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często	
Gorączka	Bardzo często	Często	Często	
Obrzęki obwodowe	Bardzo często	Często	Często	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{ooo}	Bardzo często	Często	Bardzo często	

Działania niepożądane (preferowany termin MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab + trastuzumab	Produkt leczniczy Phesgo z chemioterapią	Produkt leczniczy Phesgo w monoterapii
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość* ^o	Często	Niezbyt często	Nieznana
Nadwrażliwość na lek* ^o	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna* ^o	Niezbyt często	Nieznana	Nieznana
Zespół uwalniania cytokin ^o	Rzadko	Nieznana	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często	Często	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Często	Często
Zanokcica	Często	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zespół rozpadu guza [†]	Rzadko	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból stawów	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ból mięśni	Bardzo często	Bardzo często	Często
Ból kończyny	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zaburzenia smaku	Bardzo często	Bardzo często	Często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Często
Obwodowa neuropatia czuciowa	Bardzo często	Bardzo często	Często
Neuropatia obwodowa	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zawroty głowy	Bardzo często	Często	Często
Parestezje	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Bezsennność	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Bardzo często	Bardzo często	Często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Często
Duszność	Bardzo często	Często	Często
Śródmiąższowa choroba płuc ^{oo}	Niezbyt często	Nieznana	Nieznana

Działania niepożądane (preferowany termin MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Produkt leczniczy Phesgo z chemioterapią	Produkt leczniczy Phesgo w monoterapii
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Łysienie	Bardzo często	Bardzo często	Niezbyt często
Wysypka	Bardzo często	Bardzo często	Często
Suchość skóry	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zaburzenia paznokci	Bardzo często	Często	Często
Świąd	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe			
Uderzenia gorąca	Bardzo często	Często	Bardzo często

[^] przedstawiono dane zbiorcze z całego okresu leczenia w badaniu CLEOPATRA (data zakończenia zbierania danych 11 lutego 2014 r.; mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 24); oraz z okresu leczenia neoadjuwantowego w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 4, we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 3 – 6 w poszczególnych grupach terapeutycznych); z okresu leczenia w badaniu APHINITY (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 18); a także z całego okresu leczenia w badaniu FEDERICA (mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Phesgo wyniosła 18);

^{^^} przedstawiono dane dotyczące produktu Phesgo z całego okresu leczenia w badaniu FEDERICA (mediana liczby cykli leczenia produktem Phesgo wyniosła 18);

* w tym zgłaszano działania niepożądane zakończone zgonem;

** dla całego okresu leczenia w 4 badaniach (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA); częstość występowania dysfunkcji lewej komory i zastoinowej niewydolności serca odzwierciedlają preferowane terminy MedDRA zgłaszane w poszczególnych badaniach;

° terminy najczęściej zgłaszane w ramach terminów medycznych „Reakcja anafilaktyczna” i „Reakcja związana ze wstrzyknięciem/infuzją”, które zostały dalej opisane w punkcie *Opis wybranych działań niepożądanych*;

°° w badaniu FeDeriCa nie zgłoszono żadnych zdarzeń śródmiąższowej choroby płuc, ale zdarzenia te obserwowano po podaniu trastuzumabu;

°°° obserwowane tylko po podaniu produktu leczniczego Phesgo (związane z podaniem podskórnym); większa częstość obserwowana w fazie leczenia adjuwantowego jest związana z dłuższym okresem leczenia, gdy produkt leczniczy Phesgo był podawany w monoterapii;

† działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu pertuzumabu i trastuzumabu podawanego dożylnie

Opis wybranych działań niepożądanych

Dysfunkcja lewej komory

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV według NYHA) ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych oraz do wartości <50% wyniosła 0,4% wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w porównaniu z 0% wśród pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem w fazie leczenia neoadjuwantowego (gdy produkt był podawany jednocześnie z chemioterapią). Spośród pacjentów, u których wystąpiła objawowa niewydolność serca żaden pacjent leczony produktem

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

tem leczniczym Phesgo nie odzyskał czynności serca sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych, a u jednego pacjenta zakończono leczenie produktem Phesgo z powodu zdarzenia objawowej niewydolności serca. Częstość występowania objawowej niewydolności serca ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych i do wartości <50% była podobna w fazie leczenia adjuwantowego (gdy produkt leczniczy był podawany w monoterapii) i w fazach obserwacji. Bezobjawowe lub łagodnie objawowe (klasy II według NYHA) zmniejszenie wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych i do wartości <50% (potwierdzone wtórną LVEF) nie było zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i zgłaszane je u 0,4% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem w fazie leczenia neoadjuwantowego (patrz punkty 4.2 i 4.4 [w ChPL]). Nie było zgłoszeń bezobjawowego lub łagodnie objawowego (klasy II według NYHA) zmniejszenia wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych i do wartości <50% (potwierdzone powtórным badaniem LVEF) w obu grupach w fazie leczenia adjuwantowego. W fazie obserwacji ten rodzaj zdarzenia dotyczącego serca wystąpił u 1,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i u 3,6% pacjentów leczonych dożylnie pertuzumabem i trastuzumabem.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA częstość występowania dysfunkcji lewej komory (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD) podczas badanego leczenia była większa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej pertuzumabem (odpowiednio 8,6% i 6,6%). Częstość występowania objawowej LVD była także mniejsza w grupie leczonej pertuzumabem (1,8% w grupie otrzymującej placebo w porównaniu z 1,5% w grupie leczonej pertuzumabem) (patrz punkt 4.4).

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

W badaniu TRYPHAENA z leczeniem neoadjuwantowym częstość występowania LVD (w całym okresie leczenia) wyniosła 8,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; 9,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

po leczeniu FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna i trastuzumab). Częstość występowania objawowej LVD (zastoinowa niewydolność serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem po leczeniu FEC (z tej liczby wykluczono jednego pacjenta, u którego wystąpiła objawowa LVD w okresie leczenia FEC poprzedzającym otrzymanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem), a także 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH. U żadnego z pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wystąpiła objawowa LVD.

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowej LVD klasy III/IV według NYHA (zastoinowa niewydolność serca według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej schematem o podwyższonej gęstości dawki (ang. *dose dense*) doksorubicyny i cyklofosfamid (AC), po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem, natomiast w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem objawowa LVD nie wystąpiła u żadnego pacjenta (0%). Częstość występowania bezobjawowej LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 7% w grupie leczonej schematem „dose dense” AC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

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

Reakcje związane z wstrzyknięciem/infuzją

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA reakcję związaną z wstrzyknięciem/infuzją definiowano jako każdą reakcję ogólnoustrojową zgłaszaną w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (patrz punkty 4.2 i 4.4 [w ChPL]).

Reakcje związane z wstrzyknięciem były zgłaszane u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a reakcje związane z infuzją były zgłaszane u 10,7% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem w fazie leczenia neoadjuwantowego. W fazie leczenia adjuwantowego nie zgłaszano reakcji związanych ze wstrzyknięciem u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a reakcje związane z infuzją zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu stanowiły dreszcze, nudności lub wymioty.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia definiowane jako każda reakcja miejscowa występująca w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo były zgłaszane u 6,9% oraz u 12,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo odpowiednio w fazie leczenia neoadjuwantowego i w fazie leczenia adjuwantowego, a wszystkie były zdarzeniami o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Większość miejscowych reakcji związanych z wstrzyknięciem obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo to ból w miejscu wstrzyknięcia lub rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

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

Podczas drugiego cyklu, gdy wszystkie produkty lecznicze były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją ($\geq 1,0\%$) w grupie leczonej pertuzumabem były: uczucie zmęczenia, nadwrażliwość na lek, zaburzenia smaku, nadwrażliwość, ból mięśni i wymioty (patrz punkt 4.4 [w ChPL]). W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym pertuzumab podawano w tym samym dniu, co inne leczenie badane. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18,6% - 25,0% pacjentów pierwszego dnia po podaniu pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). Rodzaj i nasilenie zdarzeń były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych w związku z terapią ukierunkowaną na HER2 wyniosła 1,2% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w porównaniu z 0,8% u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem, przy czym żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE (wersja 4.0) (patrz punkt 4.4). U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie nadwrażliwości/anafilaksji podczas lub bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego Phesgo; w pierwszym cyklu, co doprowadziło do zakończenia leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4 [w ChPL]).

W fazie leczenia neoadjuwantowego nadwrażliwość na lek wystąpiła u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo oraz u 0,4% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. W fazie leczenia adjuwantowego nadwrażliwość na lek wystąpiła u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a u żadnego pacjenta leczonego dożylnie pertuzumabem i trastuzumabem nie wystąpiła nadwrażliwość lub nadwrażliwość na lek.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA dotyczącym przerzutowego raka piersi całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych przez badacza w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie otrzymującej placebo i 11,3% w grupie leczonej pertuzumabem, z czego odpowiednio 2,5% i 2,0% stanowiły zdarzenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE. Łącznie 2 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem doświadczyło zdarzeń opisanych przez badacza jako anafilaksja (patrz punkt 4.4 [w ChPL]).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

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

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

Gorączka neutropeniczna

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA gorączka neutropeniczna (stopnia 3. lub 4.) wystąpiła u 6,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 5,6% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem w fazie leczenia neoadjuwantowego. W fazie leczenia adjuwantowego nie wystąpiły zdarzenia gorączki neutropenicznej (stopnia 3. lub 4.). Podobnie jak w badaniach rejestracyjnych z dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem większą częstość występowania gorączki neutropenicznej (stopnia 3. lub 4.) obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem (13,0%), podobnie, częstość występowania gorączki neutropenicznej wśród pacjentów rasy żółtej leczonych produktem leczniczym Phesgo była także większa (13,7%) w fazie leczenia neoadjuwantowego. W fazie leczenia adjuwantowego nie obserwowano zdarzeń gorączki neutropenicznej (stopnia 3. lub 4.) w żadnej grupie.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA u większości pacjentów z obu grup leczenia wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie leukopenii (63,0% pacjentów w grupie leczonej pertuzumabem i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z czego większość stanowiły zdarzenia neutropenii (patrz punkt 4.4). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych pertuzumabem oraz u 7,6% pacjentów otrzymujących placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna był największy w pierwszym cyklu leczenia, a następnie równomiernie się

zmniejszał. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej w obu grupach terapeutycznych w porównaniu z pacjentami innych ras i z innych regionów geograficznych. Wśród pacjentów rasy żółtej częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa w grupie leczonej pertuzumabem (25,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (11,3%).

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

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

Biegunka

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA w fazie leczenia neoadjuwantowego biegunka występowała u 60,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 54,8% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Biegunkę stopnia ≥ 3 zgłoszono u 6,6% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Phesgo w porównaniu z 4,0% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem (patrz punkt 4.4 [w ChPL]).

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

W fazie leczenia adjuwantowego biegunka wystąpiła u 17,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo oraz u 20,6% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Biegunkę stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 0% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Phesgo w porównaniu z 1,2% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

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

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

W badaniu APHINITY większą częstość występowania biegunki zgłaszano w grupie leczonej pertuzumabem (71,2%) niż w grupie placebo (45,2%). Biegunkę stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 9,8% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w porównaniu z 3,7% z grupy otrzymującej placebo. Większość zgłoszonych zdarzeń miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkich stopni nasilenia) zgłoszono w okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie w skojarzeniu z chemioterapią taksanami (61,4% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w porównaniu z 33,8% pacjentów z grupy placebo). Częstość występowania biegunki była dużo mniejsza po zakończeniu chemioterapii – biegunka występowała u 18,1% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w porównaniu z 9,2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w okresie po chemioterapii i terapii ukierunkowanej molekularnie.

Wysypka

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA wysypka wystąpiła u 10,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 15,5% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem w fazie leczenia neoadjuwantowego. W fazie leczenia adjuwantowego wysypka wystąpiła u 8,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i u 8,7% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

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

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

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

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Produkt leczniczy Phesgo

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCICT-CAE w.4 była zrównoważona w dwóch grupach terapeutycznych (13,6% pacjentów leczonych produk-

tem leczniczym Phesgo i 13,9% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem) w fazie leczenia neoadjuwantowego i była ona istotnie mniejsza w fazie leczenia adjuwantowego (0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 0% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem).

Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

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

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

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

Immunogenność

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

W badaniu FEDERICA częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi i przeciwciał przeciwko trastuzumabowi powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 10,6% (26/245) i 0,4% (1/245) u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Przeciwciała neutralizujące

przeciwno pertuzumabowi wykryto u trzech pacjentów spośród tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwno pertuzumabowi.

Częstość występowania przeciwciał przeciwno pertuzumabowi, przeciwno trastuzumabowi i przeciwno rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 12,9% (31/241), 2,1% (5/241) i 6,3% (15/238) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Wśród tych pacjentów, przeciwciała neutralizujące przeciwno pertuzumabowi wykryto u dwóch pacjentów oraz przeciwciała neutralizujące przeciwno trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta.

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

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

W badaniu MO40628 oceniano bezpieczeństwo zmiany z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo podawany podskórnie (grupa A) i na odwrót (grupa B), a głównym celem badania była ocena preferencji pacjentów wobec produktu Phesgo (szczegóły dotyczące projektu badania, patrz punkt 5.1 [w ChPL]).

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo®, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji rządowych wydających zezwolenia na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*. Z uwagi na długotrwałe stosowanie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w odrębnie podawanych preparatach i ich refundację w Polsce we wnioskowanych wskazaniach wyszukiwanie było ukierunkowane na produkt złożony, zawierający pertuzumab i trastuzumab w połączeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą (postać FDC, do wstrzyknięć podskórnych). Wyszukiwania wykonywano w dniu 04.03.2025 r.

Polska

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji (*URPL 2024a*, *URPL 2024b*).

Europa

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację (na podstawie charakterystyki produktu leczniczego), że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Phesgo (mogącymi dotyczyć więcej niż 3 na 10 pacjentów) są: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, osłabienie oraz bóle stawów. Ponadto podano, że najczęściej obserwowanymi ciężkimi skutkami ubocznymi, występującymi nie częściej niż u 1 na 10 osób były: neutropenia (z gorączką lub bez), niewydolność serca, gorączka, zakażenia krwi lub płuc (posocznica, zapalenie płuc) oraz obniżona liczba neutrofili (*EMA 2025a*). W serwisie internetowym EMA odnaleziono komunikat z 2023 roku, kierowany przez podmiot odpowiedzialny do specjalistów medycznych, dotyczący możliwości

braku ulotki w opakowaniach niektórych leków firmy Roche, w tym Phesgo®, z uwagi na stwierdzoną nieprawidłowość dotyczącą pakowania leków na linii produkcyjnej. Komunikat dotyczył opakowań leków wyprodukowanych w okresie od 15.11.2021 r. do 24.04.2023 r. (EMA 2025b). Nie odnaleziono informacji o dodatkowych lub nowych sygnałach bezpieczeństwa, zgłaszanych w ramach posiedzeń komisji PRAC. Wszelkie zidentyfikowane wzmianki dotyczące leku Phesgo w agendach i notatkach z posiedzeń PRAC dotyczyły rutynowych procedur oceny okresowych raportów oceny bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*; procedura PSUSA, ang. *PSUR Single Assessment*) lub aktualizacji danych zawartych w ChPL (EMA 2025c).

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono łącznie 887 zgłoszeń (ang. *cases*; jedno zgłoszenie może raportować ≥ 1 zdarzenie) podejrzewanych zdarzeń niepożądanych leku Phesgo® (stan na dzień 02.03.2025 r.). Najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 313$; 35,3% [% zgłoszeń]); zaburzenia żołądkowo-jelitowe ($n = 178$; 20,1%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 131$; 14,8%) (*EudraVigilance 2025*).

USA

W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Phesgo® wśród niepożądanych reakcji leku (z uwzględnieniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych), występujących u >30% pacjentów, wymieniono: (1) w odniesieniu do leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego – łysienie, nudności, biegunkę, niedokrwistość i astenię; (2) w odniesieniu do leczenia przerzutowego raka piersi, w oparciu o dane dotyczące stosowania pertuzumabu IV w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – biegunkę, łysienie, neutropenię, nudności, zmęczenie, wysypkę i neuropatię obwodową. Zawarte w cytowanym dokumencie ostrzeżenia dotyczyły ryzyka zaostżenia neutropenii indukowanej chemioterapią oraz konieczności monitorowania chorych pod kątem występowania reakcji nadwrażliwości. W specjalnych ostrzeżeniach („boxed warning”) w sekcji *Highlights Of Prescribing Information* dla produktu Phesgo® wyróżniono ryzyko wystąpienia kardiomiopatii, toksyczności dla embriou i płodu oraz toksyczności płucnej (*FDA Label Phesgo*). W serwisach FDA poświęconych monitorowaniu bezpieczeństwa produktów leczniczych nie odnaleziono informacji o dodatkowych lub nowych sygnałach bezpieczeństwa dotyczących leku Phesgo® (FDA 2025).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2024 r.) odnotowano łącznie 3460 zgłoszeń (ang. *cases*; jedno zgłoszenie może raportować ≥ 1 zdarzenie) dotyczących produktu leczniczego Phesgo® (słowa kluczowe: *hyaluronidase-zzxf\pertuzumab\trastuzumab, Phesgo*), w tym 699 zgłoszeń zdarzeń ciężkich (z uwzględnieniem zgonów) i 138 zgonów. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ($n = 2125$; 61,4% [% zgłoszeń]); urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ($n = 1089$; 31,5%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych ($n = 407$; 11,8%) (FAERS 2025).

Świat

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*, zgromadzono 1256 zgłoszeń o, łącznie, 2261 podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Phesgo® (stan na dzień 02.03.2025 r.). Najczęściej [za bazą źródłową podano odsetki z liczby zgłoszonych działań niepożądanych, a nie z liczby zgłoszeń/pacjentów] raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 524$; 23%); zaburzenia żołądkowo-jelitowe ($n = 274$; 12%); oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ($n = 208$; 9%) (VigiAccess 2025).

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie produktem złożonym do podać podskórnych, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, zgodnych z wnioskowanymi (wg zaleceń ChPL), w docelowej populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi (wczesnego – z wysokim ryzykiem wznowy lub przerzutowego / miejscowo-zaawansowanego, bez możliwości leczenia radykalnego), przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrach *ClinicalTrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w dniu 4 marca 2025 r. Zastosowane kwerendy i liczby trafień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.

Rejestr	Kwerenda	Liczba trafień
<i>ClinicalTrials.gov</i>	Breast Cancer ((pertuzumab AND trastuzumab) AND (hyaluronidase OR fixed-dose)) OR Phesgo	36
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	(Breast Cancer AND ((pertuzumab AND trastuzumab) AND (hyaluronidase OR fixed-dose))) OR Phesgo	13

Poszukiwano badań w toku lub badań ukończonych, które nie zostały zidentyfikowane w systematycznym wyszukiwaniu badań opublikowanych. Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), lub których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*). Uwzględniono wyłącznie pierwotne badania spełniające kryteria populacji i interwencji przyjęte w niniejszej analizie klinicznej. Pominęto badania już opublikowane i włączone do przeglądu systematycznego badań klinicznych lub opublikowane i wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.

Zidentyfikowano 12 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Badania w toku oceniające leczenie HER2-dodatniego raka piersi produktem leczniczym Phesgo.

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
2020-004241-36, ML42502	Time and motion study of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early breast cancer	Metodyka: badanie IV fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie grup równoległych Cel: ocena oszczędności czasu personelu medycznego i pacjentek	Rozpoczęcie: 23 marca 2021 Analiza główna: bd. Zakończenie: bd. Liczba uczestników: 33 Sponsorzy i Współpracownicy:

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		oraz czasu hospitalizacji i zmniejszenia zużycia zasobów, a także ocena bezpieczeństwa adiuwantowego leczenia SC-FDC-PH w porównaniu z IV-P+H lub leczeniem skojarzonym pertuzumabem IV z trastuzumabem SC u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, które uzyskały pCR na leczenie neoadiuwantowe, obejmujące chemioterapię, trastuzumab i pertuzumab	Roche Farma S.A. Status: w toku
2023-000156-38, 20230123SE	Value-based health economic comparative study of subcutaneous and intravenous trastuzumab-pertuzumab for HER-2 positive metastatic breast cancer based on patient reported outcomes	Metodyka: badanie farmakoekonomiczne IV fazy, z randomizacją, bez zaślepienia Cel: porównawcza ocena średniego czasu podania i PROs w leczeniu dożylnym vs podskórnym trastuzumabem z pertuzumabem chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego	Rozpoczęcie: 4 maja 2023 Analiza główna: bd. Zakończenie: 16 stycznia 2025 Liczba uczestników: 90 Sponsorzy i Współpracownicy: Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Oncology Status: zakończone
NCT04024462, YO41137	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Chinese Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe badanie z randomizacją III fazy, bez zaślepienia, w układzie równoległym Cel: ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci FDC, w porównaniu z terapią skojarzoną tymi preparatami podawanymi dożylnie, u chorych z HER2-dodatnim, wczesnym rakiem piersi, w populacji chińskiej	Rozpoczęcie: 5 lutego 2020 Analiza główna: 13 grudnia 2021 Zakończenie: 11 listopada 2025 Liczba uczestników: 200 Sponsorzy i Współpracownicy: Hoffmann La Roche Status: w toku, nie rekrutuje
NCT04395508, AL42478	An Expanded Access, Single-Arm, Multicenter Study to Provide at Home Subcutaneous Administration of Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Patients With HER2-Positive Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic	Metodyka: jednoramienne, wieloośrodkowe badanie typu <i>expanded-access</i> Cel: zapewnienie ciągłości opieki w trakcie pandemii COVID-19 poprzez zapewnienie podania pertuzumabu z trastuzumabem w postaci FDC w warunkach domowych chorym na HER2-dodatniego raka piersi, które ukończyły leczenie chemioterapią z pertuzumabem i trastuzumabem IV i aktualnie otrzymują lub mają otrzymywać leczenie podtrzymujące IV-P+H, SC-FDC-PH lub trastuzumab SC w ośrodku	Rozpoczęcie: bd. Analiza główna: nie dotyczy Zakończenie: sponsor może zdecydować o ukończeniu badania, w przypadku gdy pandemia COVID-19 przestanie stanowić zagrożenie dla pacjentów Liczba uczestników: ok. 200 Sponsorzy i Współpracownicy: Genentech, Inc. Status: zakończone (oceniana interwencja została zarejestrowana)

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04733118, 2020-003205-66, MedOPP293 (PHERGAIN-2)	Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy With Subcutaneous Trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive Early Breast Cancer (PHERGAIN-2)	Metodyka: wieloośrodkowe, jedno-ramienne, jednoetapowe badanie kliniczne II fazy Cel: ocena skuteczności strategii opartej na analizie całkowitej odpowiedzi patologicznej i braku chemioterapii podczas leczenia SC-FDC-PH i T-DM1 u pacjentek z wcześniej nieleczonym, wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi	Rozpoczęcie: 5 sierpnia 2021 Analiza główna: wrzesień 2025 Zakończenie: marzec 2028 Liczba uczestników: 393 Sponsorzy i Współpracownicy: MedSIR Hoffmann La-Roche Status: w toku, nie rekrutuje
NCT05296798, WO43571 (heredERA Breast Cancer)	A Phase III, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Giredestrant in Combination With Phesgo Versus Phesgo After Induction Therapy With Phesgo + Taxane in Patients With Previously Untreated HER2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe badanie z randomizacją, fazy III, bez zaślepienia, w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa giredestrantu + produktu Phesgo w odniesieniu do produktu Phesgo po terapii indukcyjnej Phesgo+taksan u chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim, ER-dodatnim rakiem piersi (przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym), które nie otrzymały wcześniej niehormonalnej przeciwnowotworowej terapii ogólnoustrojowej w stadium zaawansowanym	Rozpoczęcie: 4 lipca 2022 Analiza główna: 31 marca 2027 Zakończenie: 31 grudnia 2030 Liczba uczestników: 922 Sponsorzy i Współpracownicy: Hoffmann La-Roche Status: rekrutacja w toku
NCT05306041, 2021-002323-38 (GeparPiPPa)	A Randomized, Open-label, Phase II Trial Comparing Neoadjuvant Endocrine Therapy in Combination With Trastuzumab, Pertuzumab +/- the PI3K Inhibitor Inavolisib in Patients With HER2-positive, HR-positive, PIK3CA Mutant Early Breast Cancer- GeparPiPPa	Metodyka: badanie kliniczne II fazy, z randomizacją, bez zaślepienia Cel: ocena potencjalnych, dodatkowych korzyści z zastosowania inawolisibu w hormonoterapii neoadiuwantowej (+ Phesgo®), w porównaniu z hormonoterapią neoadiuwantową (+ Phesgo®) bez inawolisibu, u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z mutacją <i>PIK3CA</i>	Rozpoczęcie: 2 stycznia 2023 Analiza główna: październik 2026 Zakończenie: styczeń 2027 Liczba uczestników: 170 Sponsorzy i Współpracownicy: German Breast Group Roche Pharma AG Status: rekrutacja w toku
NCT05332561 (COGNITION-GUIDE)	Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer- a Multi-center, Open-label, Umbrella Phase-II Study- COGNITION-GUIDE	Metodyka: wieloośrodkowe badanie II fazy bez zaślepienia, typu „umbrella” Cel: ocena skuteczności intensyfikacji leczenia wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (ramię 6: rak HER2-dodatni), poprzez dodanie dodatkowej linii leczenia (adiuwantu) w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej po leczeniu neoadiuwantowym, w oparciu o wyniki diagnostyki genomowej	Rozpoczęcie: 29 czerwca 2023 Analiza główna: marzec 2030 Zakończenie: grudzień 2030 Liczba uczestników: 240 Sponsorzy i Współpracownicy: German Cancer Research Center Status: rekrutacja w toku
NCT05415215, 2021-002346-	A Phase IIIB, Multinational, Multi-center, Randomized, Open-Label	Metodyka: wieloośrodkowe badanie z randomizacją, fazy IIIB, bez	Rozpoczęcie: 5 lipca 2022 Analiza główna: 31 marca 2025

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
33, MO43110 (ProHer)	Study to Evaluate Patient Preference for Home Administration of Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Administration in Participants With Early or Locally Advanced/Inflammatory HER2-Positive Breast Cancer	zaślepienia, w układzie równoległym Cel: ocena preferencji pacjentów dotyczących podawania SC-FDC-PH w warunkach domowych w odniesieniu do podawania w warunkach szpitalnych podczas okresu <i>cross-over</i> adjuwantowego leczenia u pacjentek z wczesnym lub miejscowo zaawansowanym/zapalnym HER2-dodatnim rakiem piersi	Zakończenie: 31 grudnia 2025 Liczba uczestników: 347 Sponsorzy i Współpracownicy: Hoffmann-La-Roche Status: w toku, nie rekrutuje
NCT05894239	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Inavolisib in Combination With Phesgo Versus Placebo in Combination With Phesgo in Participants With <i>PIK3CA</i> -Mutated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	Metodyka: badanie kliniczne III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inawolisibu stosowanego w skojarzeniu z Phesgo®, w porównaniu z placebo + Phesgo®, jako leczenia podtrzymującego po leczeniu wstępnym (Phesgo® + chemioterapia oparta na taksanach) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z mutacją <i>PIK3CA</i> , miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego	Rozpoczęcie: 28 lipca 2023 Analiza główna: 30 października 2026 Zakończenie: 28 stycznia 2028 Liczba uczestników: 230 Sponsorzy i Współpracownicy: Hoffmann-La Roche Status: rekrutacja w toku
NCT06068985 (CHERRY-PICK)	Classifying for HER2 Dependence to De-Escalate Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With HER2+ Early Breast Cancer Undergoing HER2 Double-Blockade	Metodyka: jednoramienne badanie kliniczne II fazy Cel: identyfikacja pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, które mogłyby odnieść korzyść z leczenia neoadiuwantowego przy użyciu produktu leczniczego Phesgo®, bez chemioterapii	Rozpoczęcie: 5 września 2024 Analiza główna: październik 2026 Zakończenie: październik 2031 Liczba uczestników: 63 Sponsorzy i Współpracownicy: Latin American Cooperative Oncology Group Roche Pharma AG Oncoclínicas Status: rekrutacja w toku
NCT06835348, GIM30-RAPID	An Observational, Multicenter Study Evaluating the Safety of ReAl-lifePertuzumab and Trastuzumab Fixed Dose Combination: the RAPID Study	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena bezpieczeństwa preparatu zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci FDC, przeznaczonego do podań podskórnych (≥6 cykli leczenia), stosowanego jako leczenie podtrzymujące po jednoczesnym stosowaniu pertuzumabu i.v. i trastuzumabu i.v. u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi	Rozpoczęcie: 3 października 2023 Analiza główna: 29 listopada 2024 Zakończenie: 29 listopada 2024 Liczba uczestników: 80 Sponsorzy i Współpracownicy: Fondazione Oncotech Status: zakończone

10 Wyniki

Do przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono cztery badania pierwotne, w których przeprowadzono porównawczą ocenę efektywności klinicznej, farmakokinetyki lub korzyści pozaklinicznych ze stosowania preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci SC, w terapii chorych na wczesnego lub zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, w tym 2 badania kliniczne z randomizacją (FeDeriCa i PHranceSCa) oraz dwa badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Harding 2024* i *PHASTER*). Nie zidentyfikowano także opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających SC-FDC-PH pod względem któregośkolwiek z poszukiwanych punktów końcowych.

Badania z randomizacją (FeDeriCa, PHranceSCa)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, ekspozycji na podawane leki (farmakokinetyki) oraz dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania, pomiędzy terapią anty-HER2 nowym produktem złożonym, zawierającym pertuzumab i trastuzumab w postaci do podań podskórnych (SC-FDC-PH) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+H): FeDeriCa (*Jackisch 2024, Swain 2023, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*) i PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2023, Swain 2023, O'Shaughnessy 2021, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*). W badaniach FeDeriCa i PHranceSCa uczestniczyły pacjentki z rozpoznaniem wczesnego (nieprzerzutowego), HER2-dodatniego raka piersi: przed rozpoczęciem leczenia systemowego (badanie FeDeriCa) lub po ukończeniu neoadiuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adiuwantowego (PHranceSCa).

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

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PH lub IV-P+H następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadiuwantowej (ddAC→paklitaksel lub AC→docetaksel). Leczenie anty-HER2 rozpoczynano w ramach leczenia przedoperacyjnego, po ukończeniu 4 cykli CTH (z udziałem antracyklin) i podawano w cyklach 5–8, jednocześnie z taksanami. Po ukończeniu 8 cykli systemowego leczenia neoadiuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jak adiuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+H). W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PH i IV-P+H przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadiuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adiuwantowego anty-HER2: IV-P+H→SC-FDC-PH (grupa A) lub SC-FDC-PH→IV-P+H (grupa B). Randomizowana faza *cross-over* trwała 6 cykli (skrzyżowanie grup następowało po ukończeniu 3 cyklu), następnie terapia anty-HER2 w badaniu była kontynuowana w schemacie grup równoległych, drogą podania wybraną przez pacjentkę po fazie *cross-over* (nierandomizowana faza kontynuacji leczenia – do ukończenia 18 cykli terapii anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*). W obu badaniach pacjentki, które ukończyły leczenie anty-HER2 (planowo lub przedwcześnie) rozpoczynały udział w fazie obserwacji po ukończeniu badania, trwającej co najmniej 3 lata (3 lata od ukończenia leczenia w badaniu przez ostatnią pacjentkę w badaniu FeDeriCa, 3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki w badaniu FeDeriCa).

Skuteczność analizowanego leczenia anty-HER2 w fazie neoadiuwantowej (całkowita odpowiedź patologiczna [pCR], odpowiedź kliniczna) oceniono wyłącznie w badaniu FeDeriCa. Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, pozwalające ocenić długoterminową skuteczność całego leczenia anty-HER2, z uwzględnieniem fazy neoadiuwantowej i adiuwantowej, oceniono w obu badaniach z randomizacją włączonych do przeglądu (w obu badaniach przeżycie bez wznowy inwazyjnej [iDFS], czas do wznowy odległej [DRFI] i przeżycie całkowite [OS] oraz przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą [EFS] wyłącznie w badaniu FeDeriCa). Niemniej, z uwagi na zastosowany w badaniu PHranceSCa schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH *versus* IV-P+H pod względem wyników długoterminowych było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa. Bezpieczeństwo oceniono w obu badaniach z randomizacją (FeDeriCa – bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (AEs kardiologiczne); PHranceSCa – bezpieczeństwo w leczeniu adiuwantowym, z podziałem na fazę *cross-over* i nierandomizowany etap

kontynuacji leczenia). Ponadto w badaniu FeDeriCa porównano SC-FDC-PH do IV-P+H pod względem profilu farmakokinetycznego (po 7 cyklu leczenia systemowego – przedoperacyjnie oraz po 12 cyklu – adiuwant), a w badaniu PHranceSCa przeprowadzono szczegółową ocenę potencjalnych korzyści poza-klinicznych związanych z nową, ocenianą postacią i drogą podania terapii anty-HER2 (SC-FDC-PH) względem postaci standardowej (IV-P+H). Wobec znacznej heterogeniczności schematów badawczych i definicji punktów końcowych wyniki włączonych badań RCT nie zostały poddane ilościowej metaanalizie.

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) (badanie FeDeriCa)

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

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

Odpowiedź kliniczna (badanie FeDeriCa)

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

Skuteczność długoterminowa (badania FeDeriCa i PHranceSCa)

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, w grupie SC-FDC-PH obserwowano porównywalne, nieróżniące się w sposób statystycznie istotny od wyników w grupie IV-P+H:

- przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS): 11,1% vs 9,6%; HR = 1,20 (95% CI: 0,68; 2,11), p = 0,5216; 4 lata bez zdarzenia: 88,5% (95% CI: 84,3%; 92,7%) vs 89,5% (95% CI: 85,4%; 93,6%);
- iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,15 (0,68; 1,97), p = 0,5992; 4 lata bez zdarzenia: 87,64% (83,35%; 91,93%) vs 88,27% (84,01%; 92,53%);
- przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS): 12,9% vs 11,5%; HR = 1,20 (95% CI: 0,72; 1,98), p = 0,4844; 4 lata bez zdarzenia: 86,6% (95% CI: 82,2%; 90,9%) vs 88,5% (95% CI: 84,4%; 92,5%);
- EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: HR = 1,16 (0,71; 1,88), p = 0,5474; 4 lata bez zdarzenia: 85,75% (81,31%; 90,18%) vs 87,22% (83,02%; 91,43%);
- czas do wznowy odległej (DRFI): 7,7% vs 7,1%; HR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24), p = 0,6291; 4 lata bez zdarzenia: 91,9% (95% CI: 88,4%; 95,4%) vs 92,5% (95% CI: 89,2%; 95,8%);
- przeżycie całkowite (OS): 5,6% vs 4,8%; HR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,72), p = 0,5609; 4 lata bez zdarzenia: 94,1% (95% CI: 91,1%; 97,1%) vs 95,5% (95% CI: 92,9%; 98,1%).

W badaniu PHranceSCa iDFS, iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu, DRFI i OS były porównywalne w ramionach badania wyznaczonych wylosowaną sekwencją terapii w fazie *cross-over* (IV-P+H→SC-FDC-PH lub SC-FDC-PH→IV-P+H).

Farmakokinetyka (badanie FeDeriCa)

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

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PH obserwowano niższe niż w grupie IV-P+H średnie maksymalnych stężeń (C_{max}) pertuzumabu i trastuzumabu, przy dłuższym czasie do osiągnięcia stężeń maksymalnych (T_{max}). W konsekwencji ekspozycja na stosowane leki anty-HER2 po podaniu obu postaci terapii była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów AUC₀₋₂₁.

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

W eksploracyjnej ocenie farmakokinetycznej w fazie adiuwantowej GMR pertuzumabu w surowicy w cyklu 12 w grupie SC-FDC-PH, w stosunku do grupy IV-P+H, wyniósł 1,25 (90% CI: 1,17; 1,33), a C_{trough} trastuzumabu – 1,39 (90% CI: 1,29; 1,50). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR również były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin* dla I-rzędowego punktu końcowego), co potwierdza, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PH są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+H).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w leczeniu neoadiuwantowym, adiuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

Analiza główna – leczenie neoadiuwantowe (Tan 2021)

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

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

Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania leczenia w badaniu FeDeriCa u 2,4% chorych w grupie SC-FDC-PH i u 2,8% chorych w grupie IV-P+H; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadiuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PH ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+H (różnice istotne statystycznie): 87,5% vs 78,0%; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,25); NNT = 11 (95% CI: 6; 267) w przypadku obu leków cytotoksycznych. Z kolei leczenie IV-P+H, w porównaniu z terapią SC-FDC-PH, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H); RR = 0,94 (95% CI: 0,89; 0,99); NNH = 16 (95% CI: 9; 84). Odsetek chorych niewymagających opóźnienia podania terapii anty-HER2 był liczbowo wyższy w grupie SC-FDC-PH niż w grupie IV-P+H: 70,4% niewymagających opóźnienia podania pertuzumabu i trastuzumabu w postaci FDC SC vs 68,0% niewymagających opóźnienia wlewu pertuzumabu IV i 66,3% niewymagających opóźnienia wlewu trastuzumabu IV.

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

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

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

zgłaszane AEs o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w porównywanych grupach.

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

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

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

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

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

Analiza długoterminowa – leczenie adiuwantowe, ogółem, obserwacja po zakończeniu leczenia (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W obserwacji długoterminowej, o medianie > 51 miesięcy (51,2 w grupie SC-FDC-PH i 51,4 mies. w grupie IV-P+H), nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu złożonego. Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich w okresie obejmującym leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe, było zbliżone w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (odpowiednio 100% vs 99,6%; 53,2% vs 59,1% i 19,8% vs 20,6%). Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do AEs prowadzących do zgonu, wycofania leku, wycofania terapii anty-HER2 lub chemioterapii. U chorych leczonych SC-FDC-PH stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+H [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)]. Częstość innych AEs podlegających predefiniowanej ocenie w badaniu FeDeriCa była zbliżona w porównywanych grupach.

Bezpieczeństwo kardiologiczne W obserwacji długoterminowej nie wystąpiły jakiegokolwiek nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego stosowania ocenianego produktu złożonego. Analiza

długoterminowa nie wykazała także istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pierwszo-, jak i drugorzędowego zdarzenia kardiologicznego pomiędzy porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 w fazie adiuwantowej leczenia (odpowiednio 0,8% vs 0,4% i 3,2% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H) i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (odpowiednio 0% vs 0,4% i 4,0% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA Zgodnie z analizą długoterminową, w łącznym okresie leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego u pacjentek leczonych SC-FDC-PH i IV-P+H było zbliżone: 19,8% vs 20,6%; RR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36). Jako SAE u chorych leczonych SC-FDC-PH najczęściej zgłaszano gorączkę neutropeniczną (3,6% vs 4,0% w grupie kontrolnej), niewydolność serca (1,6% vs 2,4%) i posocznicę z neutropenią (1,2% vs 0,4%). Żadna z różnic w prawdopodobieństwie SAEs pomiędzy porównywanymi grupami nie była statystycznie istotna.

Reakcje związane z podaniem W analizie długoterminowej, obejmującej łącznie etap leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego, obserwowano istotnie niższe ryzyko reakcji systemowych związanych z wlewem lub wstrzyknięciem i uznanych za związane z leczeniem anty-HER2, w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą kontrolną: 0,4% vs 11,1%; RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,26); NNT = 10 (95% CI: 7; 15). Poważne AEs (w stopniu ≥ 3) zaliczone do tej kategorii występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Reakcje w miejscu wkłucia obserwowano istotnie statystycznie częściej u pacjentek leczonych SC-FDC-PH, w porównaniu z leczonymi IV-P+H: 14,9% vs 0,4%; RR = 37,60 (95% CI: 5,20; 271,90); NNH = 7 (95% CI: 6; 10). Były to jednak wyłącznie reakcje w 1 lub 2 stopniu nasilenia (nie obserwowano żadnej poważnej reakcji w miejscu wkłucia, w żadnej z grup).

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

Analiza główna – faza randomizowana i faza kontynuacji leczenia (O’Shaughnessy 2021)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W fazie *cross-over* badania profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PH był zbliżony pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego AE ogółem (75,0% vs 70,6%), jak również zdarzeń ciężkich (1,3% vs 3,8%) i poważnych (2,5% vs 3,8%), do profilu AEs odnotowywanych w okresie leczenia IV-P+H. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PH: 36,3% vs 18,8%; RR = 1,93 (95% CI: 1,32; 2,83); NNH = 6 (95% CI: 4; 13). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u $\geq 5\%$ pacjentek) były popromienne

uszkodzenie skóry, reakcja w miejscu wkłucia, biegunka, zmęczenie i uderzenia gorąca. Spośród wymienionych tylko reakcja w miejscu wkłucia występowała istotnie statystycznie częściej w fazach leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu z fazami IV-P+H, zarówno w cyklach 1–3, jak i w cyklach 4–6; odpowiednio 30% vs 0% [RR = 49,00 (95% CI: 3,03; 792,17); NNH = 4 (95% CI: 3; 6)] i 15% vs 0% [RR = 25,00 (95% CI: 1,51; 415,20); NNH = 7 (95% CI: 5; 15)]. Istotnie częściej w czasie leczenia SC-FDC-PH występowały reakcje związane z podaniem, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu: 23,8% vs 5,6%; RR = 4,22 (95% CI: 2,11; 8,44); NNH = 6 (95% CI: 4; 10). Nie odnotowano natomiast wystąpienia reakcji związanych z podaniem w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. W okresie leczenia SC-FDC-PH istotnie częściej niż w fazie IV-P+H występowały także reakcje miejscowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem: 22,5% vs 0,6%; RR = 36,00 (95% CI: 5,00; 259,41); NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Istotnie rzadziej w cyklach SC-FDC-PH, w porównaniu do cykli IV-P+H, obserwowano natomiast zdarzenia płucne związane z podaniem: 6,9% vs 15,6%; RR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,86); NNT = 12 (95% CI: 7; 53). Pozostałe oceniane kategorie AEs, w tym większość zdarzeń podlegających monitorowaniu z uwagi na znany profil bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem (poza opisanymi wyżej reakcjami związanymi z podaniem), jak również AEs prowadzące do przerwania lub modyfikacji leczenia, występowały ze zbliżoną częstością w okresach stosowania SC-FDC-PH i IV-P+H lub nie występowały wcale. Wszystkie reakcje związane z podaniem SC wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły; żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adiuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adiuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+H. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PH stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+H. Nie odnotowano żadnych zgonów.

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

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

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

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

Analiza długoterminowa – aktualizacja oceny w fazie kontynuacji leczenia (O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W analizie długoterminowej profil bezpieczeństwa terapii SC-FDC-PH w fazie kontynuacji leczenia był generalnie spójny z profilem bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w postaci standardowej (IV-P+H), z wyjątkiem wyższej częstości reakcji związanych z podaniem (11,6% vs 4,8%), z których wszystkie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2) i większość wystąpiła w miejscu wkłucia (9,4% – reakcje w miejscu wkłucia; 1,4% – reakcje systemowe związane z wstrzyknięciem). Ponadto w grupie kontynuującej leczenie postacią SC-FDC-PH rzadziej notowano zdarzenia płucne związane z podaniem (9,9% vs 23,8%); wszystkie zdarzenia płucne związane z podaniem wystąpiły w stopniu nasilenia 1 lub 2. Nie wystąpiły żadne nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa.

Ciężkie zdarzenia niepożądane W fazie kontynuacji leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 4 (2,9%) pacjentek, na 138 chorych kontynuujących leczenie anty-HER2 produktem złożonym SC-FDC-PH. Żadne z odnotowanych SAEs nie było związane z leczeniem.

Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane Według danych z analizy długoterminowej, częste, nieciężkie AEs w fazie kontynuacji leczenia liczbowo częściej zgłaszano u chorych leczonych IV-P+H: 47,6% vs 34,1%. W grupie SC-FDC-PH liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, świąd i zmęczenie, a w grupie IV-P+H – biegunkę, wysypkę, ból głowy, ból stawu, bóle kostne, bóle kończyn i mięśnioból.

Ocena drogi podania terapii anty-HER2 (badanie PHranceSCa)

Ocena drogi podania przez pacjentki

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

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

Jakość życia (TASQ) W 4 na 5 ocenianych domen kwestionariusza TASQ – zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia – średni wynik punktowy, wskazujący na wyższą jakość życia pacjentek, uzyskano po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do okresu IV-P+H; wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie; MD (95% CI) równe, odpowiednio, 23,40 (95% CI: 18,85; 27,95); 0,80 (95% CI: 0,58; 1,02); 1,60 (95% CI:

1,39; 1,81); 33,20 (95% CI: 28,64; 37,76). Natomiast w domenie wpływu na funkcjonowanie fizyczne wynik w okresie SC-FDC-PH był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+H; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89). Ponadto w odpowiedzi na pytanie 1 TASQ istotnie więcej chorych zadeklarowało bycie „bardzo zadowolonymi” z drogi podania terapii anty-HER2 po okresie leczenia SC-FDC-PH niż po okresie leczenia IV-P+H [RR = 2,24 (95% CI: 1,67; 3,02); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)]; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PH vs IV-P+H pacjentki wskazywały opcje „zadowolona” [RR = 0,73 (95% CI: 0,54; 0,98); NNH = 9 (95% CI: 5; 127)] lub „ani zadowolona ani niezadowolona” [RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,37); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)]. W odpowiedzi na pytanie 5 TASQ istotnie więcej pacjentek zadeklarowało brak poczucia ograniczenia w związku z podawaniem leków w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H) [RR = 2,07 (95% CI: 1,64; 2,62); NNT = 3 (95% CI: 3; 4)], a istotnie mniej – poczucie pewnego [RR = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,33); NNT = 7 (95% CI: 5; 11)] lub znacznego [RR = 0,26 (95% CI: 0,10; 0,69); NNT = 12 (95% CI: 7; 33)] ograniczenia w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PH) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+H). W odpowiedzi na pytanie 8 TASQ istotnie mniej pacjentek oceniło, że tracą „dużo” [RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21); NNT = 5 (95% CI: 4; 8)] lub „trochę” [RR = 0,21 (95% CI: 0,12; 0,36); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] czasu w związku z podaniem SC-FDC-PH niż w związku z podaniem IV-P+H. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PH, w porównaniu do etapu podawania IV-P+H pacjentki istotnie częściej deklarywały, że uzyskują „dużo” [RR = 13,75 (95% CI: 5,10; 37,04); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)] lub „trochę” czasu na inne aktywności [RR = 14,00 (95% CI: 4,43; 44,24); NNT = 5 (95% CI: 4; 6)]. W odpowiedzi na pytanie 11 TASQ w obu okresach leczenia większość pacjentek wskazywała jako preferowaną drogę SC (dodatkowo odsetek chorych wskazujących drogę SC jako preferowaną był istotnie wyższy po okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H). Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

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

Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

Czas podawania terapii Mediany czasu przygotowania leków do podania w pokoju przygotowywania leków były liczbowo krótsze w cyklach SC-FDC-PH (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+H (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PH był całkowity czas przebywania pacjentki (mediany w zakresie 33–50 min. vs 130–300 min.) i czas podawania leków

w gabinecie zabiegowym (7-8 min. vs 60–150 min.). Ponadto stosowanie postaci IV-P+H wymagało w przypadku znacznej części pacjentek (44/80–55/80, tj. 55,0–68,8%, w zależności od cyklu) założenia nowego dostępu żylnego, co wiązało się z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego w okresach stosowania postaci IV (mediana od 3 min. do 42 min., w zależności od rodzaju dostępu i cyklu).

Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia Większość personelu medycznego, podającego terapię anti-HER2 pacjentkom włączonym do badania w gabinecie zabiegowym odpowiedziało zdecydowanie twierdząco/twierdząco („zdecydowanie zgadzam się” + „zgadzam się”) na pytania o możliwość przyjmowania terapii poza pokojem wlewów (22,6% + 21,4%), możliwość bardziej elastycznego planowania leczenia (45,3% + 28,3%), przyjmowania większej liczby chorych poza pokojem wlewów (37,1% + 37,1%), prawdopodobne skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w pokoju wlewów (35,2% + 35,2%), możliwość poświęcenia więcej czasu na kształcenie i rozwój (31,4% + 21,4%) oraz na zadania administracyjne dotyczące chorych (30,2% + 20,1%), możliwość spędzania mniej czasu w ośrodku przez pacjentki (60,4% + 25,2%) – w przypadku zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PH (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PH umożliwiłoby przydzielenie personelu do innych jednostek szpitala (większość odpowiedzi neutralnych). Profesjonaliści medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w większości zdecydowanie potwierdzili, że w przypadku zastąpienia wszystkich podań SC-FDC-PH podaniami IV-P+H zwiększeniu uległaby dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece (50,6% + 28,8%), czynności związane z podawaniem leków zajmowałyby mniej czasu (46,3% + 26,3%), dzięki postaci gotowej do podania możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu (56,3% + 23,1%) i ograniczenie marnowania leków (55,0% + 21,9%), a dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu wymagałoby mniej miejsca w aptece (48,1% + 24,4%); ponadto ograniczone zostałyby procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu (48,8% + 31,3%). Respondenci w większości (48,8% + 31,3%) zdecydowanie zgadzali się również ze stwierdzeniem że postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność W ocenie zdecydowanej większości personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym postacią terapii pertuzumab + trastuzumab najwygodniejszą dla pacjentki (86,8%), najlepszą z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi

w ośrodku (79,2%), zajmującą najmniej czasu od rozpoczęcia do zakończenia podania (95,6%), wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (86,2%) oraz preferowaną przez pacjentki (77,4%) była terapia SC-FDC-PH. Także pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PH jako zajmującą najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (ocena z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku; 87,5%) oraz wymagającą najmniejszego zużycia zasobów (takich jak czas pracy pielęgniarki czy koszty placówki) w związku z przygotowaniem i podaniem leku (86,9%).

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

Badania obserwacyjne (*Harding 2024*, PHASTER)

Zidentyfikowano 2 badania oceniające potencjalne korzyści i ryzyka z zastąpienia preparatów dożylnych pertuzumabu i trastuzumabu preparatem złożonym do podań podskórnych: *Harding 2024* i PHASTER (publikacja *Munzone 2023*).

Badanie *Harding 2024*, przeprowadzono w jednym ośrodku w Wielkiej Brytanii, a badanie PHASTER – w 3 ośrodkach we Włoszech. Populacja obu badań obejmowała zarówno chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (kwalifikowane do leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego z uwagi na wysokie ryzyko wznowy), jak i pacjentki z chorobą uogólnioną. W badaniu *Harding 2024* dokonano porównania terapii zastosowanych w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH w całej analizowanej kohorcie (N = 96). W badaniu PHASTER porównano równoległe kohorty leczone SC-FDC-PH lub IV-P+H (N = 28 vs 21), a dodatkowo dokonano oceny preferencji w podgrupie chorych leczonych w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH (N = 27).

We włączonych badaniach obserwacyjnych oceniano bezpieczeństwo leczenia SC-FDC-PH (*Harding 2024*) oraz korzyści pozakliniczne (w obu badaniach). W badaniu *Harding 2024* oceny dokonywano, w zależności od punktu końcowego, w horyzoncie czasowym pojedynczego podania terapii anty-HER2 do 6 miesięcy, a w badaniu PHASTER – od pojedynczego podania do roku leczenia, obejmującego średnio 14 cykli leczenia anty-HER2.

W ocenie jakości badania otrzymały ocenę wysoką (8/9 – badanie *Harding 2024*) lub średnią (5/9 – badanie PHASTER) w skali NOS dla badań kohortowych.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania SC-FDC-PH w rzeczywistej praktyce klinicznej raportowano w 1 badaniu obserwacyjnym (*Harding 2024*). W okresie raportowania nie odnotowano żadnych niepożądanych reakcji związanych z podaniem SC-FDC-PH.

Ocena drogi podania

Ocena z perspektywy pacjentek

Preferowana droga podania terapii anty-HER2 W badaniu PHASTER oceny preferencji względem drogi podania terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem dokonano w subpopulacji chorych, które przed terapią przy użyciu produktu złożonego do podań podskórnych (SC-FDC-PH) przechodziły również leczenie skojarzone preparatami dożylnymi (IV-P+H) przed włączeniem do badania. Pacjentki poproszono o ocenę stopnia własnej preferencji wobec terapii SC-FDC-PH względem IV-P+H na skali od 1 (brak preferencji postaci SC-FDC-PH) do 5 (bardzo silna preferencja postaci SC-FDC-PH). Średnia ocena uzyskana w badanej populacji wyniosła 4,6 (na maksymalne 5) punktu. Jest to wynik wskazujący na wyrażenie bardzo silnej lub silnej preferencji wobec postaci SC-FDC-PH.

Ocena pobytu w szpitalu W badaniu PHASTER pacjentki oceniały, za pomocą kwestionariusza, wyróżnione aspekty pobytu na oddziale w skali od 1 (nieodpowiednie) do 5 (wysoce odpowiednie). W obu grupach pacjentki uzyskały, w swojej ocenie, adekwatne wsparcie od personelu medycznego (odpowiednio 4,4 i 4,8 pkt; MD = -0,4 pkt), natomiast umiarkowanie pozytywnie oceniona została adekwatność czasu oczekiwania pomiędzy aktywnościami oraz całkowitego czasu spędzonego na oddziale (odpowiednio 2,8 vs 3,4 i 2,6 vs 3,1 pkt; MD = -0,5 i -0,6 pkt). Największa różnica, na niekorzyść doświadczeń grupy SC-FDC-PH, wystąpiła w ocenie poziomu organizacji na oddziale: 3,3 vs 4,1; MD = -0,8.

Ocena z perspektywy społecznej

Koszty pośrednie (społeczne) Z oszacowań przeprowadzonych w ramach badania PHASTER wynika, że skrócenie średniego czasu poświęcanego na przyjęcie cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu te-

rapii w postaci SC-FDC-PH zamiast IV-P+H przekłada się na zmniejszenie kosztów utraconej produktywności pacjentek i opiekunów o średnio 213 € na jedną pracującą pacjentkę i o 240 € na jednego pracującego opiekuna. Rocznie zastąpienie terapii IV-P+H przez SC-FDC-PH generuje oszczędności z perspektywy społecznej w kwocie 4854 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności pacjentek i 4656 € dzięki zmniejszeniu utraty produktywności opiekunów – łącznie 9510 € w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek.

Ocena z perspektywy świadczeniodawcy

Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*) W badaniu *Harding 2024* zmiana postaci stosowanej w ośrodku terapii anty-HER2 z preparatów dożylnych na SC-FDC-PH prowadziła do zaoszczędzenia 4,5 godziny na każdym pierwszym podaniu terapii pertuzumabem z trastuzumabem oraz 1,75 godziny na każdym kolejnym podaniu tej terapii. W półrocznym okresie raportowania zastąpienie leczenia skojarzonego IV-P+H podawaniem SC-FDC-PH u 96 chorych na HER2-dodatniego raka piersi pozwoliło na zaoszczędzenie łącznie 3062 godzin przeznaczanych na aseptyczne przygotowywanie leku do podania oraz 6764 godzin zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium. Ponadto odnotowano zmniejszenie liczby dni, w których przekroczono maksymalną przepustowość pododdziału aseptycznego: przed zmianą stosowanej formuacji, na 55 dni działania oddziału odnotowano 9 dni, w których maksymalną przepustowość przekroczono o >100% i 10 dni przekroczenia maksymalnej przepustowości o >90%; po zmianie postaci terapii z IV-P+H na SC-FDC-PH, na 21 dni działania oddziału wystąpił tylko 1 dzień, w którym maksymalna przepustowość została przekroczona o >90%.

Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) W badaniu PHASTER łączny czas trwania „ścieżki pacjenta”, z uwzględnieniem etapów aktywnych i okresów oczekiwania, wyniósł średnio 4 godziny i 26 minut w grupie SC-FDC-PH i 5 godzin i 25 minut w grupie IV-P+H, co oznacza 59 minut (-18%) zaoszczędzonych przy podaniu pojedynczego cyklu terapii anty-HER2 dzięki zastosowaniu produktu złożonego. Opisana różnica wynikała przede wszystkim z krótszego w grupie SC-FDC-PH, w porównaniu z grupą IV-P+H, czasu podawania leków i następującej po podaniu obserwacji: odpowiednio 13 minut vs 1 godzina i 42 minuty, co oznacza oszczędność 1 godziny i 29 min (- 87%) na każdym cyklu terapii anty-HER2, dzięki zastosowaniu produktu złożonego do podań podskórnych.

Czas pracy personelu medycznego W badaniu PHASTER średni czas poświęcony przez pielęgniarkę na podanie leku był w przypadku terapii SC-FDC-PH o prawie połowę krótszy od czasu trwania tej czynności

w grupie IV-P+H: odpowiednio 13 vs 25 minut, czyli średnio o 12 minut (-48%) krócej w grupie SC-FDC-PH w każdym cyklu. Przygotowanie leku do podania przez farmaceutę trwało o 5 minut krócej w przypadku zastosowania postaci SC-FDC-PH, w porównaniu do postaci IV-P+H (odpowiednio 2 vs 7 minut dla pojedynczego podania), przy zbliżonym czasie trwania pozostałych działań. Ogółem leczenie przy zastosowaniu produktu złożonego (SC-FDC-PH) związane było z krótszym czasem pracy personelu niż przy zastosowaniu produktów dożylnych (IV-P+H), o średnio 17,3 minuty (odpowiednio 51,6 minuty vs 68,9 minuty; -25%).

Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala W badaniu PHASTER łączny średni koszt bezpośredni podania podwójnej blokady HER2 pacjentce z rakiem piersi w badaniu PHASTER oszacowano na 41,6 € w grupie SC-FDC-PH i na 167,6 € w grupie IV-P+H. Różnica ta oznacza, że na każdym podaniu terapii anty-HER2 produktem skojarzonym do podań podskórnych zamiast preparatami dożylnymi szpital oszczędza średnio 125,95 €. Największa oszczędność uzyskiwana jest w kategorii kosztów ogólnych, związanych z czasem zajmowania przez chorych stanowiska do podawania leków: 85,6 € na każde podanie. Przy tym w grupie SC-FDC-PH wykorzystanie cewnika naczyniowego odnotowano w przypadku 7% pacjentek (vs 100% pacjentek wymagających wszczęcia cewnika w grupie leczonej dożylnie).

Odzyskiwalna wydajność szpitala Jak oszacowano w badaniu PHASTER, w przypadku podawania chorym na raka piersi podwójnej blokady HER2 w postaci SC-FDC-PH vs IV-P+H zamiast IV-P+H, uwolniony w każdym cyklu czas dostępności stanowiska do podawania leków (średnio 1 godzina i 29 minut) w całej leczonej populacji pacjentek (N = 53 w 3 ośrodkach uczestniczących w badaniu) przekłada się na przeciętnie 1100 dodatkowych godzin dostępności foteli zabiegowych. W zakładanej, rocznej populacji chorych, zaoszczędzone w ten sposób zasoby dają możliwość podania dodatkowych 532 terapii onkologicznych.

11 Dyskusja

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Phesgo®, preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w postaci do wstrzyknięć podskórnych – w populacji chorych na wczesnego lub zaawansowanego (przerzutowego lub trwale nieoperacyjnego), HER2-dodatniego raka piersi, odpowiednio do złożonego wniosku o objęcie refundacją. Skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem (tzw. „podwójna blokada HER2”), jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie, a w Polsce także refundowaną we wnioskowanej populacji pacjentek w zakresie leczenia neoadiuwantowego oraz leczenia I linii choroby zaawansowanej (MZ 18/12/2024). Obecnie terapia pertuzumabem i trastuzumabem może być realizowana za pomocą dwóch odrębnych, podawanych sekwencyjnie jednoskładnikowych produktów leczniczych: podawanego we wlewach dożylnych pertuzumabu i podawanego we wlewach dożylnych lub wstrzyknięciach podskórnych trastuzumabu. Wnioskowany produkt leczniczy Phesgo® zawiera dodatkowo rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji substancji podawanych podskórnie (*ChPL Phesgo*), dzięki czemu umożliwia szybkie, jednoczesne podanie obu zawartych w nim substancji przeciwnowotworowych.

Głównym celem analizy była ocena efektywności klinicznej terapii anty-HER2 realizowanej preparatem złożonym, w postaci do wstrzyknięć podskórnych, w porównaniu do terapii prowadzonej przy użyciu obecnie refundowanych produktów jednoskładnikowych. Substancje czynne zawarte w ocenianym preparacie są identyczne z zawartymi we wcześniej zarejestrowanych i stosowanych lekach zawierających pertuzumab do wlewów dożylnych (Perjeta®), jak również trastuzumab do podań dożylnych (Herceptin IV®) i podskórnych (Herceptin SC®). Z tego względu możliwe i uzasadnione jest wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej nowej postaci leku we wskazaniach, w których zarejestrowane (i refundowane) są wymienione produkty jednoskładnikowe w oparciu o wyniki oceny ekspozycji na leki, tj. porównanie parametrów farmakokinetycznych (tzw. *pharmacokinetic bridging approach*). Zastąpienie leczenia skojarzonego pojedynczymi preparatami zawierającymi pertuzumab i trastuzumab wnioskowanym, złożonym produktem do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w postaci większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nieporównanej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków. Z tego względu ana-

liza kliniczna produktu leczniczego Phesgo®, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa obejmuje porównawczą ocenę profilu farmakokinetycznego oraz ocenę dodatkowych korzyści związanych z nową drogą podania.

Standardowa, jedyna obecnie refundowana droga podania pertuzumabu, tj. długi wlew dożylny, wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z dostępem dożylnym, jak wynaczynienie leku, mechaniczne zapalenia żył, powikłania infekcyjne, stany przewodnienia organizmu, czy zatory powietrzne. Wymienione powikłania mogą generować dalsze, niepożądane następstwa zdrowotne, a także konieczność zapewnienia kolejnego dostępu dożylnego. Celem rozwoju podskórnych form znanych leków dotychczas stosowanych w długich wlewach dożylnych (jak trastuzumab, pertuzumab czy rytuksymab), podawanych w kilkuminutowych iniekcjach, jest uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego oraz zwiększenie komfortu leczenia, zarówno z perspektywy pacjenta, jak i personelu medycznego. W związku z tym hipotezą badaną w analizie klinicznej, jak i włączonych do niej badaniach pierwotnych, nie było wykazanie przewagi w skuteczności lub bezpieczeństwie interwencji ocenianej nad aktualną praktyką, ale sprawdzenie, czy korzyści dotyczące poprawy komfortu leczenia i zmniejszenia zużycia zasobów są osiąmane przy niegorszej (*non-inferior*) skuteczności i bezpieczeństwie. Podstawowym parametrem, na podstawie którego oceniana jest porównywalność nowej postaci leku do dotychczasowej jest wykazanie niegorszej ekspozycji na substancje czynne, w oparciu o wybrane parametry farmakokinetyczne. Jedną z konsekwencji opisanej specyfiki rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest ograniczenie badań klinicznych prowadzonych nad nowymi postaciami znanych leków do wybranych wskazań (względem szerszego zakresu wskazań wnioskowanych), ze względu na akceptowane w procedurze rejestracyjnej założenie o możliwości wiarygodnej ekstrapolacji wyników na szerszą populację, przy wykazanej, co najmniej równoważnej ekspozycji na substancje czynne i potwierdzeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa w ograniczonym zakresie wskazań. Takie podejście w ocenie wnioskowanego leku Phesgo®, a uprzednio także – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC, zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (*EPAR Phesgo 2020, EPAR Herceptin SC 2013, EPAR MabThera SC 2014*).

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (*APD Phesgo 2025*), w której zdefiniowano kluczowe elementy przeglądu zgodnie ze schematem PICOS. Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz obowiązujące Wytyczne oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano leczenie skojarzone odrębnymi (jednoskładnikowymi), refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach produktami leczniczymi, tj. terapię pertuzumab IV + trastuzumab IV lub pertuzumab IV + trastuzumab SC (dawkowanie, zarówno w przypadku ocenianej interwencji, jak i komparatorów musiało być zgodne z zaleceniami charakterystyk produktów leczniczych, a schematy podawania – identyczne dla interwencji i komparatora). Tak zdefiniowane komparatory stanowią aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi w ramach wykazu leków refundowanych i zostaną częściowo zastąpione przez terapię wnioskowanym lekiem Phesgo® w przypadku włączenia go do wykazu leków refundowanych. Zakres poszukiwanych danych obejmował, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, najlepsze dostępne dowody naukowe efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Analizę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii poszerzono o dane z monitoringu bezpieczeństwa prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu oraz inne źródła informacji zalecane w Wytycznych AOTMiT. W badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, punktów końcowych „istotnych klinicznie”, tj. odnoszących się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentek i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego za zasadne uznano jednak oparcie analizy klinicznej również na ocenie parametrów farmakokinetycznych i dodatkowych (pozaklinicznych) korzyści związanych ze zmianą postaci leku i drogi podania. Wybór punktów końcowych do analizy klinicznej został uzasadniony w APD (APD Phesgo 2025).

W wyniku selekcji, przeprowadzonej systematycznie w oparciu o predefiniowane kryteria, do analizy klinicznej włączono dwa badania kliniczne z randomizacją – FeDeriCa i PHranceSCa oraz dwa badania obserwacyjne – *Harding 2024* i PHASTER. W przypadku obu badań z randomizacją dostępne były wyniki analiz głównych (ang. *primary analyses*), tj. odnoszących się do głównych celów (hipotez) tych badań, jak również wyniki analiz długoterminowych, przeprowadzonych po kilkuletniej obserwacji pacjentek. Ponadto przeprowadzono przegląd wiarygodnych opracowań wtórnych, w wyniku którego nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia.

Z uwagi na odmienny zakres celów i punktów końcowych ocenionych w badaniach z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa, podstawą wnioskowania o porównawczej skuteczności klinicznej i profilu farmakokinetycznym ocenianej terapii jest badanie FeDeriCa, a wnioski dotyczące dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania wyprowadzono na podstawie wyników badania PHranceSCa. Bezpieczeństwo terapii oceniano w obu włączonych próbach klinicznych, wobec czego możliwe jest

wnioskowanie zarówno o ryzyku zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania SC-FDC-PH w skojarzeniu z chemioterapią (na podstawie wyników badania FeDeriCa – ocena w fazie neoadiuwantowej), jak i w przypadku prowadzenia terapii anty-HER2 bez chemioterapii, gdy u części pacjentek prowadzona jest radioterapia i leczenie hormonalne (na podstawie wyników obu badań z randomizacją – ocena w fazie adiuwantowej okołoperacyjnego leczenia systemowego). Ze względu na odmienną schematów badawczych, ocenianych punktów końcowych, jak i stosowanie ocenianej terapii w innych etapach leczenia (w przypadku oceny bezpieczeństwa; w odniesieniu do leczenia adiuwantowego różnice dotyczyły okresu leczenia i obserwacji) w analizie klinicznej nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników włączonych badań.

Analiza kliniczna, w oparciu o wyniki badania z randomizacją FeDeriCa wykazała, że zastosowanie w terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem produktu złożonego do podań podskórnych (w stałych dawkach, odpowiednio 1200/600 mg – dawka nasycająca, 600/600 mg – dawki podtrzymujące), skutkuje uzyskaniem ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab niegorszej (*non-inferior*) względem ekspozycji uzyskiwanej w wyniku stosowania pertuzumabu i trastuzumabu we wlewach dożylnych (odpowiednio 840 mg + 8 mg/kg i 420 mg + 6 mg/kg). Niegorszą ekspozycję złożonej postaci SC, w porównaniu do stosowanych sekwencyjnie leków IV, wykazano w pierwszym rzędzie na podstawie porównania minimalnego stężenia pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy (C_{trough}). Na równoważność ekspozycji na stosowane substancje czynne wskazywała także dodatkowa analiza parametru AUC_{0-21} .

Powyższe wnioski z analizy farmakokinetycznej zostały wsparte w badaniu FeDeriCa analizą skuteczności leczenia produktem złożonym, względem stosowania odrębnych preparatów we wlewach dożylnych, na podstawie porównania prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe (pCR). W populacji ITT nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PH i IV-P+H w prawdopodobieństwie uzyskania pCR; w obu grupach całkowita odpowiedź patologiczna wystąpiła u blisko 60% chorych (59,7% vs 59,5%), 95-procentowe przedziały ufności wokół oszacowanych odsetków pokrywały się prawie całkowicie, a obliczony parametr RR był równy 1. W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania pCR również były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H w większości analizowanych podgrup. Jak podkreślono w sprawozdaniu oceniającym EMA (*EPAR Phesgo 2020*), uzyskanie pCR, oceniane wg definicji przyjętej w badaniu (ypT0/is ypN0), stanowi dobry predyktor całkowitego przeżycia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Ponadto na porównywalną skuteczność porównywanych postaci terapii anty-HER2 wskazują także wyniki porównania częstości wystę-

powania odpowiedzi klinicznej w trakcie leczenia neoadiuwantowego. Ostatecznego potwierdzenia porównywalności nowej, wnioskowanej postaci terapii produktem skojarzonym SC-FDC-PH dostarczyła końcowa analiza skuteczności w badaniu FeDeriCa, przeprowadzona po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji powyżej 51 miesięcy), w której wykazano, że grupy leczone SC-FDC-PH i IV-P+H były zbliżone pod względem przeżycia bez wznowy inwazyjnej (iDFS, ocena wg dwóch definicji), przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS, ocena wg dwóch definicji), czasu do wznowy odległej (DRFI), jak i przeżycia całkowitego (OS).

Wyniki oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych, przeprowadzonej zarówno w okresie leczenia neoadiuwantowego (badanie FeDeriCa), jak i leczenia adiuwantowego (badania FeDeriCa i PHranceSCa), z uwzględnieniem oceny długoterminowej, spójnie wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych postaci terapii, z wyjątkiem ryzyka zdarzeń bezpośrednio związanych z drogą podania. Na podstawie danych z badania FeDeriCa, w przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono, że terapia SC-FDC-PH, w porównaniu do IV-P+H, w etapie leczenia neoadiuwantowego, związana jest z istotnie mniejszą częstością reakcji układowych związanych ze wstrzyknięciem lub wlewem (NNT = 11), przy istotnie zwiększonym ryzyku wystąpienia reakcji miejscowej (NNH = 8). Istotność statystyczną osiągnęły ponadto różnice dotyczące prawdopodobieństwa opóźnienia lub modyfikacji dawek leków cytotoksycznych w podgrupie chorych poddawanych chemioterapii w schemacie AC→docetaksel: u chorych w grupie SC-FDC-PH rzadziej niż w grupie IV-P+H dochodziło do opóźniania, a częściej – do modyfikacji dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu; biorąc pod uwagę, że oba chemioterapeutyki były podawane w obu grupach badania w czterech pierwszych cyklach leczenia systemowego, przed rozpoczęciem stosowania leków anty-HER2 (które były stosowane jednocześnie z taksanami), różnice te są prawdopodobnie dziełem przypadku i nie wynikają z różnic pomiędzy porównywanymi postaciami leków anty-HER2. Analiza statystyczna wykazała też istotnie rzadsze występowanie u leczonych SC-FDC-PH poważnej (st. 3–4) niedokrwistości (1,2% vs 4,4%; NNT = 32), a także łagodnej lub umiarkowanej neutropenii (10,5% vs 17,5%; NNT = 15) i leukopenii (5,2% vs 12,3%; NNT = 15); przy braku różnic w częstości występowania poważnej neutropenii i poważnej leukopenii. Różnice te mogą wynikać z przypadku (przy znaczącym ryzyku popełnienia błędu I rodzaju we wnioskowaniu statystycznym, z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez przy nieskorygowanym poziomie α) lub stanowić dodatkową, nieoczekiwaną korzyść z nowej postaci terapii. W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonej po 12 miesiącach od analizy głównej i obejmującej także leczenie adiuwantowe potwierdzono wnioski z analizy głównej, tj. zbliżony profil bezpieczeństwa postaci FDC do terapii dożylnych. Stwierdzone nieliczne różnice w czę-

stości zdarzeń niepożądanych dotyczyły prawie wyłącznie etapu leczenia adiuwantowego (wyższe ryzyko AEs związanych z leczeniem anty-HER2 – NNH = 8, wynikające z wyższego ryzyka reakcji związanych z wlewem lub wstrzyknięciem – NNH = 8, przy niższym ryzyku neutropenii/gorączki neutropenicznej – NNT = 15). Zaktualizowana analiza w całym okresie leczenia (neoadiuwant + adiuwant) potwierdziła również akceptowalne bezpieczeństwo kardiologiczne nowej postaci terapii pertuzumab/trastuzumab (brak istotnych różnic w częstości I-rzędowych zdarzeń kardiologicznych; istotnie rzadziej występujące II-rzędowe zdarzenia kardiologiczne, NNT = 32). Wspomniany profil bezpieczeństwa został potwierdzony w aktualizacji, przeprowadzonej w ramach analizy długoterminowej (końcowej) badania FeDe-riCa, w której nie odnotowano także jakichkolwiek nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii wnioskowanym produktem złożonym. Pomimo zastosowania obu leków anty-HER2 w stałej dawce nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka AEs u chorych o niskiej masie ciała. Na podstawie danych z badania PHranceSCa (leczenie adiuwantowe) potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w okresach leczenia SC-FDC-PH względem cykli, w których stosowano IV-P+H (NNH = 6), w szczególności – miejscowych reakcji związanych z podaniem (NNH = 5) – wyłącznie nieciężkich; analiza statystyczna wykazała ponadto istotne zmniejszenie ryzyka reakcji płucnych (NNT = 12). Należy przy tym podkreślić, że wszystkie reakcje związane z podaniem SC odnotowane w badaniu PHranceSCa wystąpiły w stopniach 1 lub 2, były nieciężkie i wszystkie ustępowały lub ustąpiły, a żadna nie była przyczyną wycofania z badania ani przerwania leczenia.

Przeprowadzona w badaniu PHranceSCa porównawcza ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*) nie wskazuje na występowanie różnic w zakresie tego parametru pomiędzy aktualnie stosowaną a nową drogą podania (FDC) terapii trastuzumabem i pertuzumabem. Taki wynik jest spójny z wnioskami co do porównywalnego profilu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych modalności terapii anty-HER2, potwierdza także, że zwiększenie częstości miejscowych reakcji związanych z podaniem (w przypadku postaci SC) nie wpływa ujemnie na jakość życia chorych.

W zakresie oceny dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych z nową postacią leku, umożliwiającą jednoczesne podawanie pertuzumabu i trastuzumabu w krótkotrwałym wstrzyknięciu podskórnym zamiast stosowania co najmniej jednego z leków anty-HER2 (pertuzumabu) w długim wlewie dożylnym, wyniki badania PHranceSCa uzasadniają wniosek o znaczącym zakresie dodatkowych korzyści, zarówno z perspektywy pacjentek, jak i dla systemu opieki zdrowotnej w zakresie leczenia onkologicznego.

Po przyjęciu terapii anti-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PH i IV-P+H) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,51; 90,15) pacjentek wskazało SC-FDC-PH jako preferowaną formę terapii anti-HER2, głównie ze względu na krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leków. Jeszcze wyższy (86,9%) był odsetek chorych, które wybrały SC-FDC-PH do kontynuacji terapii adiuwantowej (po zakończeniu leczenia w randomizowanej fazie *cross-over* badania). Ocena wpływu drogi podania na jakość życia chorych wskazała na istotną statystycznie poprawę w domenach zadowolenia z leczenia, wpływu na funkcjonowanie psychiczne, wpływu na aktywności życia codziennego i komfortu leczenia w okresie leczenia SC-FDC-PH względem IV-P+H (przy gorszym wyniku tylko w jednej domenie, wpływu na funkcjonowanie fizyczne). Z kolei wyniki oceny drogi podania z perspektywy personelu medycznego, uczestniczącego w procesie leczenia pacjentek włączonych do badania od momentu przygotowywania leków do podania w aptecce przyszpitalnej (personel pokoju przygotowywania leków), poprzez przygotowywania leków i pacjentek (zapewnienie dostępów żylnych w okresach leczenia IV), po podawanie leków i obserwację po podaniu (personel gabinetu zabiegowego), konsekwentnie wskazywano na znaczące uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego, skutkujące ograniczeniem ryzyka błędów w podawaniu leków, zwiększeniem elastyczności i możliwości optymalizowania przebiegu terapii anti-HER2 w ośrodku i zmniejszeniem obciążenia personelu medycznego.

Przytoczone wyżej wyniki kontrolowanych badań z randomizacją zostały w analizie klinicznej uzupełnione doświadczeniami z rzeczywistej praktyki klinicznej, opisanymi w dwóch badaniach obserwacyjnych, *Harding 2024* i *PHASTER*. Oba wspomniane badania były skoncentrowane na ocenie korzyści pozaklinicznych, ocenianych głównie z perspektywy świadczeniodawcy, w postaci zasobów i kosztów zaoszczędzonych dzięki zastosowaniu produktu złożonego do podań podskórnych zamiast preparatów dożylnych. Dane ze wspomnianych badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w ośrodkach europejskich (Wielka Brytania i Włochy) potwierdziły, że zastąpienie dwóch preparatów do podań dożylnych jednym produktem złożonym Phesgo® pozwala na zauważalne skrócenie czasu przygotowywania leku do podania oraz czas podania leku na fotelu zabiegowym i obserwacji po podaniu leku. Uwolnione w ten sposób zasoby pozwalają na zwiększenie „przepustowości” oddziałów, w których prowadzono leczenie przeciwnowotworowe; w badaniu brytyjskim raportowano redukcję liczby dni, w których alarmująco (o >90% lub >100%) przekroczona był maksymalna przepustowość oddziału, a w badaniu włoskim – skrócenie całkowitego czasu pobytu pacjentki na oddziale, skrócenie czasu pracy personelu szpitala (w szczególności pielęgniarki i farmaceuty) i zmniejszone zużycie cewników naczyniowych. Na podstawie dokonanych obserwacji, autorzy badania PHASTER oszacowali, że dzięki stosowaniu produktu leczniczego Phesgo® zamiast preparatów dożylnych, na każdym podaniu terapii anti-HER2 produktem skojarzonym

do podań podskórnych zamiast preparatami dożylnymi „przeciętny” szpital oszczędza średnio 125,95 €, a uwolnione zasoby pozwalają na przeprowadzenie, przy dostępnej liczbie stanowisk do podawania leków, personelu i w tych samych godzinach otwarcia, dają możliwość podania (rocznie) ponad pięciuset dodatkowych terapii onkologicznych. Skrócenie czasu pobytu w szpitalu generuje również, z uwagi na redukcję utraty produktywności pracujących pacjentek i ich opiekunów, oszczędności z perspektywy społecznej, oszacowane w badaniu PHASTER na 9510 € w przeliczeniu na „przeciętny” ośrodek. Z uwagi na wykazaną uprzednio w badaniu z randomizacją FeDeriCa równowagę terapii SC-FDC-PH i IV-P+H, odnalezione badania obserwacyjne nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa, niemniej w badaniu *Harding 2024* podano informację o braku jakichkolwiek zgłoszonych reakcji niepożądanych związanych ze zmianą postaci terapii anty-HER2 na produkt Phesgo®, a w badaniu PHASTER potwierdzono uzyskane wcześniej w RCT PHranceSCa wyniki dotyczące preferowanej przez pacjentki postaci terapii (forma FDC do podań SC była zdecydowanie preferowana względem terapii dwoma standardowymi produktami). Przy tym pacjentki leczone w badaniu PHASTER terapią SC-FDC-PH niżej niż chore leczone IV-P+H oceniały „poziom organizacji na oddziale” – jak zauważają autorzy badania, wydane skrócenie czasu przyjmowania terapii anty-HER2 z zastosowaniem formuły do FDC do podań SC mogło przyczynić się do percepcji czasu oczekiwania pomiędzy działaniami personelu medycznego (proporcjonalnie zwiększonego w stosunku do całkowitego czasu pobytu, w stosunku do tej proporcji przy długotrwałych podaniach dożylnych), jako nieadekwatnie długiego; co nie wpłynęło jednak na ostateczną ocenę przez pacjentki postaci SC-FDC-PH, która w tym samym badaniu była konsekwentnie wskazywana jako preferowana względem leczenia preparatami dożylnymi (*Munzone 2023*).

Wnioski dotyczące pozaklinicznych korzyści ze stosowania postaci SC terapii anty-HER2 w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi pochodzą ponadto z wcześniejszych badań dotyczących dla podskórnej postaci trastuzumabu. W badaniu z randomizacją ChangHER ocenie poddano pozakliniczne korzyści z zastosowania trastuzumabu w postaci SC (w porównaniu do postaci IV) u chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi, z których ponad 30% stosowało jednocześnie inną terapię, podawaną drogą dożylną. Wykazano jednoznaczną preferencję chorych dla postaci podskórnej terapii anty-HER2 (86% chorych preferujących postać SC), jak również potwierdzono preferencję dla postaci SC wśród personelu medycznego opiekującego się chorymi (87% badanych medyków preferowało postać SC; *Ciruelos 2020*). W kolejnym badaniu z randomizacją, MetaspHER, wykazano preferencję wobec formy SC trastuzumabu w populacji chorych na przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kontynuujących leczenie anty-HER2 po ukończonej chemioterapii, w I linii leczenia (86% chorych preferowało postać SC, a 64% członków personelu medycznego wskazało postać SC jako najbardziej satysfakcjonującą; *Pivot 2017*).

Istnieją zatem mocne przesłanki możliwości uogólnienia korzyści pozaklinicznych ze zmiany drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem wykazanych w badaniu PHrancelSCa w leczeniu adiuwantowym na inne etapy leczenia chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi.

Możliwość oceny skuteczności praktycznej, odnoszącej się specyficznie do wnioskowanej formulacji terapii pertuzumabem i trastuzumabem, jest ograniczona z uwagi na brak oceny skuteczności w dostępnych badaniach obserwacyjnych. Niemniej należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek odnosi się do leku zawierającego substancje czynne stosowane w praktyce klinicznej od wielu lat (pierwsza rejestracja trastuzumabu – USA, 1998 r.; pierwsza rejestracja postaci SC – UE, 2013 r.; pierwsza rejestracja pertuzumabu – USA, 2012 r.)¹, w związku z czym skuteczność praktyczna stosowanych leków, jak i bezpieczeństwo ich stosowania w rzeczywistej populacji chorych, także w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jest dobrze poznane. Także produkt złożony Phesgo® jest obecny w praktyce klinicznej wielu krajów już od ponad 4 lat (*APD Phesgo 2025*).

Interpretując wyniki prezentowanej analizy klinicznej należy mieć na uwadze, że punktem wyjścia i podstawą rozwoju postaci FDC terapii pertuzumabem i trastuzumabem (Phesgo®) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi były, poza badaniami włączonymi do przedstawionego przeglądu systematycznego, wcześniejsze dowody naukowe i doświadczenia pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w postaciach dożylnych. Pula najważniejszych dowodów naukowych, w których wykazano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo podwójnej blokady anty-HER2 obejmuje badania NeoSphere (*Gianni 2012; Gianni 2016*), Tryphaena (*Schneeweiss 2018*) i Berenice (*Swain 2018*) – w leczeniu neoadiuwantowym u chorych na nieprzerzutowego (wczesnego, miejscowo-zaawansowanego lub zapalnego) raka piersi; badanie APHINITY (*von Minckwitz 2017*) – w leczeniu adiuwantowym, u chorych z guzem operacyjnym; oraz badanie CLEOPATRA (*Baselga 2012, Swain 2020, Swain 2013*) – w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego raka piersi. Wyniki wymienionych badań konsekwentnie wskazują na skuteczność skojarzonej terapii pertuzumabem z trastuzumabem i odpowiednią chemioterapią w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego, jak również spójny, akceptowalny profil toksyczności tej terapii. Ponadto rozwój leku Phesgo® bazuje na rozległych doświadczeniach z opracowywaniem i stosowaniem w praktyce klinicznej trastuzumabu w postaci do podań SC. W badaniu III fazy Hannah (*Ismael 2012*) wykazano, że

¹ Źródła informacji – serwisy internetowe: Union Register of medicinal products for human use (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a) i Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>), ostatni dostęp w dniu 14.02.2025 r.

trastuzumab w postaci SC stanowi wartościową alternatywę względem trastuzumabu do wlewów IV, o porównywalnym profilu bezpieczeństwa, niegorszej (*non-inferior*) ekspozycji na lek i skuteczności w porównaniu do trastuzumabu IV. Wyniki próby HannaH, przeprowadzonej w populacji chorych na wczesnego raka piersi (leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe) zyskały potwierdzenie w kolejnych badaniach: MetaPHER (*Pivot 2017*), w którym oceniono bezpieczeństwo trastuzumabu SC stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem IV u chorych na zaawansowanego raka piersi oraz SafeHER (*Gligorov 2017*) – poświęcone ocenie bezpieczeństwa i tolerancji podawania trastuzumabu SC bezpośrednio ze strzykawki, przez personel medyczny lub samodzielnie (pod nadzorem), przy użyciu SID (ang. *single-use injection device*) u chorych na wczesnego raka piersi.

Spójna skuteczność skojarzonej terapii anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w systemowym leczeniu okołoperacyjnym i w leczeniu choroby zaawansowanej (badania NeoSphere, Tryphaena, Berenice, Aphinity i Cleopatra), wskazuje na podobną rolę nadekspresji HER2 w napędzaniu wzrostu guza u chorych na wczesnego, jak i zaawansowanego (nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego i przerzutowego) HER2-dodatniego raka piersi. Zgodne z tym wnioskiem są także wyniki badania, w którym stosowano leczenie skojarzone trastuzumabem SC i pertuzumabem IV u chorych na raka przerzutowego (MetaPHER). Z kolei dostępne dane kliniczne, dotyczące stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w skojarzeniu ze zróżnicowanymi schematami chemioterapii wskazują na spójny i akceptowalny profil toksyczności tej terapii. Wnioskowany lek Phesgo® zawiera substancje czynne identyczne do stosowanych w w/w badaniach klinicznych i zawartych w preparatach do podań IV, a w badaniu FeDeriCa wykazano, że stężenia pertuzumabu i trastuzumabu w surowicy przed podaniem leków w cyklu 8 (*pre-dose*) są w przypadku zastosowania postaci FDC nie mniejsze (*non-inferior*) niż po zastosowaniu postaci do wlewów dożylnych. Na tej podstawie uzasadniona jest ekstrapolacja wniosków o dodatnim stosunku korzyści do ryzyka, bezpośrednio wykazanym dla postaci FDC w badaniu FeDeriCa u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, także na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana jest skojarzona terapia pertuzumabem i trastuzumabem.

Dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi. Nie wyczerpuje to jednak zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczności minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi

(na HER2-dodatniego raka piersi często zapadają stosunkowo młode kobiety, aktywne zawodowo i opiekujące się małymi dziećmi). Do niezaspokojonych potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego w Polsce należy ponadto ograniczona dostępność świadczeń, w tym zbyt długi czas oczekiwania na leczenie, związane z niedoborami i zbyt dużym obciążeniem dostępnego personelu medycznego. Udostępnienie terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w postaci preparatu złożonego do podań podskórnych, zawierającego oba leki anty-HER2 w postaci do stosowania w stałych dawkach, daje możliwość poprawy sytuacji chorych na raka piersi – ograniczenia czasu i dyskomfortu związanego z przyjmowaniem leków, przy jednoczesnej korzyści dla świadczeniodawców – ograniczenia ryzyka błędów związanych z odmierzaniem dawki, skrócenia czasu zajmowania stanowiska do podawania leku oraz zmniejszenia obciążenia personelu medycznego, w porównaniu do obecnie dostępnych form terapii, obejmującej konieczność podawania pertuzumabu lub obu leków anty-HER2 we wlewach dożylnych.

Podskórna droga podawania leków przeciwnowotworowych stanowi rozwiązanie umożliwiające ograniczenie obciążenia związanego z terapią, zarówno z perspektywy chorych i ich opiekunów, jak i świadczeniodawców. Zmniejszone obciążenie ośrodków świadczących usługi lecznicze otwiera z kolei drogę do zwiększenia dostępności świadczeń zdrowotnych. Obecnie terapia pertuzumabem i trastuzumabem może być realizowana za pomocą dwóch odrębnych, podawanych sekwencyjnie jednoskładnikowych produktów leczniczych: podawanego we wlewach dożylnych pertuzumabu i podawanego we wlewach dożylnych lub wstrzyknięciach podskórnym trastuzumabu. Trastuzumab w postaci do wlewów dożylnych jest podawany w infuzji trwającej 30–90 minut, po której pacjentka powinna być obserwowana przez 2–6 godzin. Pertuzumab obecnie podawany jest wyłącznie we wlewach, trwających 30–60 minut, po których następuje 30–60 minutowa obserwacja. Należy mieć przy tym na uwadze długotrwałość terapii anty-HER2. Refundowane w Polsce leczenie chorych na wczesnego raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem obejmuje wprowadzić tylko 3 do 6 cykli leczenia neoadiuwantowego (zamiast zalecanej pełnej rocznej terapii okołoperacyjnej), jednak u chorych leczonych w I linii z powodu raka przerzutowego terapia stosowana jest do progresji nowotworu, co w przypadku części pacjentek oznacza nawet okres kilkuletni. Prowadzenie terapii ukierunkowanej molekularnie HER2-dodatniego raka piersi (anty-HER2) we wlewach dożylnych związane jest zatem z długim czasem podawania leczenia, inwazyjną drogą podania i znaczącym zużyciem zasobów opieki zdrowotnej. Z perspektywy wielu pacjentek długotrwały czas podawania leków i obserwacji po wlewach, związany ze stosowaną terapią w dwóch infuzjach dożylnych pertuzumabu i trastuzumabu (lub jednej – w przypadku stosowania trastuzumabu SC), jak również procedury związane z koniecznością uzyskania dostępu żylnego, stanowią niepożądane aspekty dostępnego obecnie podejścia terapeutycznego. Procedura zakładania dostępu żylnego uważana jest za

inwazyjną, a w przypadkach terapii obejmujących powtarzanie wlewów w kolejnych cyklach, takich jak terapie onkologiczne, często konieczne jest wszczęcie portu naczyniowego – co wiąże się z ryzykiem zakażeń, zakrzepów, jak również z dyskomfortem chorej i zwiększeniem kosztów leczenia. Chore na raka piersi, które miały możliwość poddać się naprzemiennie obu postaciom terapii (lekiem Phesgo i terapią preparatami jednoskładnikowymi podawanymi dożylnie) w ramach badania klinicznego PHranceSCa, w zdecydowanej większości (85%) wskazywały preparat Phesgo jako preferowany, a najczęściej wskazywanymi przyczynami takiego wyboru był krótszy czas przebywania w ośrodku i większy komfort w czasie podawania leku.

Reasumując, najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania produktu leczniczego Phesgo® u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, obejmujące zarówno wysokiej jakości badania kliniczne z randomizacją, jak i badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również wcześniejsze doświadczenia ze stosowaniem postaci do podskórnego podawania innych przeciwciał monoklonalnych, wspierają zasadność udostępnienia wnioskowanej postaci terapii anty-HER2 w polskim systemie opieki zdrowotnej. Objęcie refundacją nowej postaci terapii pertuzumab/trastuzumab – gotowej do podania, do wstrzyknięć podskórnych, pozwoli zaoferować chorym leczenie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie, jak obecnie stosowane, przy dodatkowych korzyściach dla pacjentek – w postaci zmniejszenia dyskomfortu związanego z podaniem i ograniczenia czasu przebywania w placówce ochrony zdrowia oraz dodatkowych korzyściach dla systemu ochrony zdrowia – w postaci zmniejszenia czasochłonności i pracochłonności prowadzenia terapii.

12 Ograniczenia

Ograniczenia dostępnych danych

- W żadnym z dostępnych badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia, co mogło w pewnym (niejasnym) stopniu wpłynąć na wyniki oceny niektórych punktów końcowych, w szczególności w ocenie bezpieczeństwa i ocenie pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania; niemniej należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same, znane substancje czynne. Oczekiwana skuteczność porównywanych terapii była wobec tego taka sama, co znacząco ogranicza ryzyko odmiennego traktowania chorych w porównywanych grupach/okresach terapii przez personel medyczny czy odmiennych oczekiwań pacjentek. Ponadto zaślepienie w analizowanych badaniach musiałoby polegać na zamaskowaniu drogi podania pertuzumabu i trastuzumabu, co wiązałoby się ze znacznym stopniem komplikacji i wątpliwościami etycznymi (dodatkowe podania „placebo” SC w grupie IV i dodatkowe podania „placebo” IV w grupie SC) oraz uniemożliwiałoby ocenę punktów końcowych bezpośrednio związanych z drogą podania (takich jak preferencje pacjentki względem drogi podania czy też komfort przyjmowania terapii).
- Z analizy farmakokinetycznej w badaniu FeDeriCa wykluczono 18% pacjentek (analiza *per protocol*, odpowiednio do typu testowanej hipotezy, tj. *non-inferiority*). W oszacowaniu próby uwzględniono jednak nie tylko pierwszo- i drugorzędowy cel badania (parametry farmakokinetyczne), ale również ocenę skuteczności (pCR), w związku z czym do badania włączono 500, zamiast minimalnej wymaganej liczby 260 chorych. Populacja analizy farmakokinetycznej, po wykluczeniu chorych, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu oceny parametrów farmakokinetycznych, liczyła 409 osób, znacznie powyżej wymaganego minimum 260 pacjentek – wobec czego zakładana moc statystyczna testu hipotezy *non-inferiority* ($\geq 80\%$) została zachowana.
- Dla punktów końcowych oceny wpływu drogi podania na jakość życia chorych (w 5 domenach kwestionariusza TASQ, badanie PHranceSCa) nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie.
- Wyniki oceny zmian HRQoL w okresie leczenia (*Global Health Status*) przedstawiono w publikacji jedynie na wykresie; nie podano średnich wartości zmian w porównywanych fazach leczenia; niemniej przedstawiony wykres potwierdza ocenę autorów publikacji o niewielkich zmianach i zbliżonych wartościach tego parametru w porównywanych grupach/fazach leczenia.

- Z uwagi na zastosowany w badaniu PHranceSCa schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH versus IV-P+H pod względem wyników długoterminowych, takich jak OS, iDFS lub EFS (z uwagi na brak możliwości przypisania zdarzeń odnotowanych po zakończeniu krótkotrwałej fazy *cross-over* do określonej interwencji), było możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z badania FeDeriCa (jedynego włączonego RCT przeprowadzonego w schemacie grup równoległych).
- W dniu odcięcia do analizy długoterminowej dane z badania PHranceSCa nie były jeszcze „dojrzałe” (co jednak ma niewielkie znaczenie dla analizy własnej, mając na uwadze praktyczny brak możliwości oceny długoterminowych wyników typu czas-do-zdarzenia w zastosowanym w tym badaniu schemacie *cross-over* i brak odrębnych wyników dla faz leczenia SC-FDC-PH i IV-P+H lub grup równoległych SC-FDC-PH i IV-P+H wyodrębnionych w fazie kontynuacji).
- W ocenie pozaklinicznych korzyści związanych z drogą podania z perspektywy chorych i personelu medycznego wykorzystano kwestionariusze (PPQ, TASQ, HCPQ), które nie zostały poddane formalnej walidacji (nie zidentyfikowano opublikowanych danych na ten temat) i dla których nie określono wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie. Niemniej należy mieć na uwadze, że oszacowany odsetek chorych preferujących postać SC był bardzo wysoki (I-rzędowy punkt końcowy badania, odp. na pytanie 1 PPQ: 85,0% chorych preferujących postać SC, dolna granica 95% CI: 78,5%). Wykazano ponadto spójność preferencji deklarowanych w PPQ z wyborem postaci terapii dokonywanej przez pacjentki po ukończeniu randomizowanej fazy badania (86,9% chorych wybrało do kontynuacji postać SC) – czym potwierdzono trafność zastosowanego wskaźnika kwestionariuszowego. Wynik oceny preferencji chorych był także spójny z wynikami oceny wpływu drogi podania na jakość życia (TASQ), w której wykazano wyższą QoL w okresie leczenia SC w 4 na 5 ocenianych domen. Podobnie ocena korzyści po stronie personelu medycznego (HCPQ) dała wewnętrznie spójny obraz preferencji dla postaci SC, w całym spektrum zastosowanych wskaźników (oszczędność czasu i zasobów, komfort stosowania, ogólna rekomendacja). Wydaje się zatem, że zastosowane narzędzia pozwoliły na trafną i wyczerpującą ocenę postulowanych korzyści z nowej drogi podania terapii pertuzumab/trastuzumab.
- Po ukończeniu randomizowanej fazy *cross-over* w badaniu PHranceSCa w fazie kontynuacji leczenie trastuzumabem i pertuzumabem IV otrzymało, w rezultacie własnego wyboru, tylko 21 pacjentek, a 137 (138 w analizie zaktualizowanej) kontynuowało terapię w postaci FDC. Taka dysproporcja liczby chorych leczonych porównywanymi terapiami stanowi potwierdzenie od-

czuwalnych z perspektywy pacjentek korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wy-
prowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowa-
nej.

- Wyniki analiz długoterminowych w obu włączonych badaniach z randomizacją zostały zaprezen-
towane w doniesieniach konferencyjnych i rejestrach badań klinicznych. W okresie objętym wy-
szukiwaniem do analizy własnej nie były dostępne publikacje pełnotekstowe uwzględniające
wspomniane analizy.
- W obu włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych podano bardzo ograniczoną charakte-
rystykę leczonych kohort pod względem klinicznym i demograficznym; należy jednak mieć
na uwadze, że badane kohorty obejmowały praktycznie w całości populację chorych na raka
piersi kwalifikowanych w rutynowej praktyce ośrodków uczestniczących w badaniu do leczenia
anty-HER2, bez jakichkolwiek ograniczeń dotyczących stadium zaawansowania choroby lub
czynników ryzyka, innych niż wynikałyby ze wskazań rejestracyjnych i zaleceń wytycznych prak-
tyki klinicznej; oba badania przeprowadzono ponadto w ośrodkach europejskich (Wielka Bryta-
nia, Włochy), uznanie populacji wspomnianych badań za reprezentatywnych również dla pol-
skiej praktyki klinicznej wydaje się zatem uzasadnione.
- Włączone do analizy badania obserwacyjne obejmowały względnie niewielkie populacje cho-
rych (N = 96 w badaniu *Harding 2024* i N = 49 w badaniu PHASTER), w szczególności badanie
PHASTER, w którym porównywano kohorty liczące 28 i 21 chorych, odpowiednio SC-FDC-PH vs
IV-P+H. Niemniej wspomniane badania skoncentrowane były na ocenie zużycia zasobów i zwią-
zanych z tym kosztów, nie wymagającej – z uwagi na powtarzalność procedur podawania terapii
w ośrodkach oraz większą liczbę podań u tych samych chorych – znaczącej liczebności próby dla
uzyskania wiarygodnych wyników (w zakresie oceny kosztów i zasobów).
- Ograniczeniem jakości badania *Harding 2024* był brak skrzyżowania grup – porównywane tera-
pie zastosowano w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH w całej analizowanej kohorcie, co wynikało
z potrzeby przeprowadzenia rzeczywistej zmiany w raportującym ośrodku na produkt umożli-
wiający podawanie podwójnej blokady anty-HER2 w krótszym czasie. Leczenie w sekwencji nie
zapewnia kontroli zmian, które mogły zajść np. w zarządzeniu ośrodkiem (jest natomiast wy-
starczające dla kontroli większości różnic demograficznych i klinicznych pomiędzy pacjentkami).
- Ograniczeniami jakości badania PHASTER były: brak informacji dotyczących sposobu alokacji pa-
cjentek do kohort SC-FDC-PH i IV-P+H; znaczna różnica w proporcji chorych leczonych w stadium

przerzutowym pomiędzy porównywanymi grupami oraz częściowo nieobiektywne źródła danych (m.in. ocena czasu trwania etapów ścieżki pacjenta w dużym stopniu na podstawie kwestionariuszy) i ograniczona kompletność obserwacji (w grupie SC-FDC-PH uwzględniono 67% [28 z 42] wyjściowo włączonych pacjentek; brak informacji o przepływie w grupie kontrolnej).

- W badaniu PHASTER z powodu bardzo małej liczby chorych, które wypełniły kwestionariusze na etapie leczenia, w których terapia anty-HER2 jest podawana z chemioterapią (N = 5) oraz heterogeniczność tej podgrupy chorych, ostatecznie wyników tej podgrupy nie uwzględniono w badaniu; przedstawione w publikacji oszacowania odnoszą się zatem zasadniczo do fazy „monoterapii anty-HER2” i możliwość ich uogólnienia na etap leczenia skojarzonego jest niepewna. Niemniej leczenie skojarzone z chemioterapią dotyczy tylko cykli początkowych; większość zaplanowanych cykli stanowi „monoterapia” anty-HER2 (w badaniu PHASTER w leczeniu raka wczesnego stosowano 4 cykle terapii anty-HER2 + chemioterapia, a następnie 14 cykli terapii anty-HER2; w leczeniu raka przerzutowego – 6 cykli terapii anty-HER2 + chemioterapia, a następnie leczenie anty-HER2 do progresji lub 24 cykli). Przedstawione wyniki dotyczą zatem dominującego etapu leczenia w docelowej populacji chorych.
- W obu badaniach obserwacyjnych opisano różnice pomiędzy terapiami SC-FDC-PH i IV-P+H (pomiędzy etapami leczenia lub kohortami równoległymi, odpowiednio w badaniach *Harding 2024* i PHASTER), jako wartości sum lub wartości średnich, bez podania miar pozwalających określić niepewność przeprowadzonych oszacowań (miar rozrzutu); w żadnym z badań obserwacyjnych nie szacowano liczebności prób niezbędnej do przeprowadzenia miarodajnej oceny istotności obserwowanych różnic, ani nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.
- W żadnym z włączonych badaniach obserwacyjnych nie oceniano praktycznej skuteczności ocenianej interwencji, a tylko w jednym z nich raportowano informacje dotyczące notowanych w rzeczywistej praktyce działań niepożądanych. Należy jednak mieć na uwadze nietypowy charakter analizowanego problemu decyzyjnego, tj. ocenę nowej formułacji dobrze znanej i długo-trwale stosowanej w praktyce klinicznej terapii pertuzumabem i trastuzumabem i związane z tym większe znaczenie korzyści pozaklinicznych, oczekiwanych w związku z wdrożeniem nowej, szybszej w stosowaniu postaci produktu złożonego do podań podskórnych. Włączone badania obserwacyjne dostarczają istotnego uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, uzyskanych w badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności (RCTs), o szczególne, uzyskane w rzeczywistej praktyce wyniki pomiarów zasobów zaoszczędzonych dzięki zastosowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w szerokiej, nieselekjonowanej populacji

pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi oraz oszacowań dalszych korzyści związanych z wykorzystaniem uwolnionych środków.

Ograniczenia analizy

- Główne wnioski z analizy własnej opierają się na dwóch poprawnie przeprowadzonych badaniach z randomizacją, których wyników, z uwagi na odrębność ocenianych punktów końcowych i analizowanych etapów leczenia oraz okresów obserwacji, nie poddano jednak metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej jednak strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.
- Nie zidentyfikowano badań z randomizacją, w których stosowano SC-FDC-PH u chorych na zaawansowanego (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego) HER2-dodatniego raka piersi, co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Ograniczenie dostępnych danych wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. W takim przypadku kluczowe i wystarczające jest wykazanie, że podanie leków w nowej postaci nie pogarsza ekspozycji na zastosowane substancje czynne – co w przypadku ocenianej interwencji wykazano w sposób wiarygodny w próbie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioski z tej oceny mogą być ekstrapolowane na pozostałe wskazania, w których zarejestrowana i stosowana jest terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, z zastosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci tych leków. Analogiczne podejście zostało uprzednio zastosowane w ocenie podskórnej postaci trastuzumabu (Herceptin SC), zarówno przed rejestracją, jak i refundacją tego leku w Polsce. Ponadto, populacja dwóch włączonych do analizy badań obserwacyjnych została przeprowadzona w szerokiej populacji chorych, zakwalifikowanych do zastosowania podwójnej blokady HER2, zarówno z wczesnym, jak i przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (badania te były jednak skoncentrowane na ocenie korzyści pozaklinicznych).

- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PH do terapii realizowanej pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem SC (postać trastuzumabu stosowana i refundowana w Polsce w docelowej populacji wnioskowanego programu), co w pewnym stopniu ogranicza wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej. Należy jednak zauważyć, że pod względem drogi podania i dawek terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest bardziej zbliżona na ocenianej interwencji niż dostępny w badaniach klinicznych komparator pertuzumab IV + trastuzumab IV (różnią się tylko drogą podania pertuzumabu). Wobec tego uzasadnione jest przyjęcie założenia, że pod względem profilu farmakokinetycznego, skuteczności i bezpieczeństwa terapia pertuzumab IV + trastuzumab SC jest jeszcze bardziej zbliżona do SC-FDC-PH niż dostępny komparator IV-P+H. Jedyne różnice mogą dotyczyć wniosków z oceny drogi podania – należy przypuszczać, że porównanie SC-FDC-PH vs pertuzumab IV + trastuzumab SC wykazałoby mniejsze korzyści w zakresie oszczędności czasu (z perspektywy pacjentek i personelu medycznego) i pracochłonności (z perspektywy personelu medycznego), niż porównanie SC-FDC-PH vs IV-P+H. Z uwagi jednak na wciąż obecny komponent dożylny (pertuzumab) rozważanego komparatora oraz brak zalety jednoczesnego wstrzykiwania obu leków w postaci gotowej do podania (bez konieczności rekonstytucji leku) znaczące zniwelowanie wykazanych dodatkowych korzyści z nowej postaci i drogi podania względem skojarzenia pertuzumab IV + trastuzumab SC nie wydaje się prawdopodobne.
- Ocena stosowania SC-FDC-PH w ramach badania neoadiuwantowego, przeprowadzona w RCT FeDeriCa, obejmowała stosowanie leków anty-HER2 wyłącznie ze schematami chemioterapii opartymi na antracyklinach i taksanach; protokół badania nie dopuszczał natomiast stosowania innej standardowej opcji CTH z udziałem karboplatyny (z powodu dodatkowych trudności, które pojawiłyby się w analizie farmakokinetycznej, ze względu na odmienną liczbę cykli tego schematu); niemniej z uwagi na identyczny skład porównywanych terapii SC-FDC-PH i IV-P+H pod względem stosowanych substancji czynnych i przy wykazanej w tym samym badaniu porównywalnej ekspozycji na substancje czynne, potencjalny wpływ tego ograniczenia na wiarygodność zewnętrzną analizy jest niewielki. Dodatkowo chore leczone przedoperacyjnie trastuzumabem i pertuzumabem także w schemacie z karboplatyną uwzględniano w badaniu PHranceSCa (bliżej 30% próby).
- W badaniu PHranceSCa porównanie terapii SC-FDC-PH do IV-P+H w leczeniu wczesnego raka piersi przeprowadzono w etapie leczenia adiuwantowego, w którym terapia skojarzona pertuzumabem z trastuzumabem nie jest obecnie w Polsce objęta refundacją; tego etapu leczenia

nie obejmuje także wniosek o refundację leku Phesgo® – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Z uwagi jednak na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, polegającego na ocenie nowej drogi podania znanej terapii (bez oceny nowych substancji czynnych) uznano, że dopuszczalna jest ekstrapolacja wniosków na populację docelową programu, zwłaszcza w zakresie oceny dodatkowych korzyści z drogi podania, która nie weszła w zakres badania FeDeriCa; ponadto do badania PHranceSCa włączano chore należące do populacji wnioskowanej (chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi), różnica pomiędzy przedmiotowym wnioskiem a badaniem dotyczy wyłącznie okresu leczenia.

- Wnioskowanie w analizie klinicznej nie zostało oparte „wyłącznie o klinicznie istotne punkty końcowe” skuteczności i bezpieczeństwa, ale także o ocenę profilu farmakokinetycznego i pozaklinicznych korzyści związanych z odmienną drogą podania. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego wynika ze specyfiki problemu decyzyjnego, jaką jest ocena nowej postaci/drogi podania już znanej, długotrwale stosowanej terapii. Ponadto dostępne jest porównanie długoterminowej skuteczności obejmującej ocenę punktów końcowych istotnych klinicznie, w tym OS, a ocena korzyści związanych z nową drogą podania została przeprowadzona m.in. z perspektywy pacjentek (PROs – *patient reported outcomes*) i częściowo dotyczy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocena w 5 domenach kwestionariusza TASQ); ocena ta dotyczy aspektów terapii bezpośrednio odczuwalnych dla chorych, wobec czego w znaczącym stopniu obejmuje punkty końcowe klinicznie istotne.
- Wiarygodność interpretacji statystycznej wyników analiz własnych, dotyczących istotności względnych i bezwzględnych parametrów EBM w ocenie bezpieczeństwa może być ograniczona, z uwagi na nieznaną moc wykrycia poszczególnych różnic oraz wielokrotne testowanie hipotez bez korekty zakładanego poziomu istotności.
- Analiza podgrup w zakresie oceny pCR mogła nie mieć mocy statystycznej wystarczającej do detekcji różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (w podgrupach), w związku z czym brak statystycznej istotności różnicy nie stanowi wiarygodnej podstawy wnioskowania o braku rzeczywistych różnic (w interpretacji wyników należy brać pod uwagę liczebność danej subpopulacji i obserwowany trend liczbowy).
- Możliwość oceny skuteczności praktycznej jest ograniczona ze względu na brak oceny punktów końcowych skuteczności w odnalezionych badaniach obserwacyjnych (*Harding 2024* i PHA-

STER). Badania te uzupełniają jednak zakres informacji pochodzących z prób klinicznych (eksperymentalnych badań z randomizacją) o istotne dane dotyczące systemowych korzyści z wdrożenia wnioskowanego produktu leczniczego do rzeczywistej praktyki ośrodków onkologicznych.

Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków

Strategia przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego była wysoce czuła, obejmowała słowa kluczowe dotyczące interwencji, bez zawężeń dotyczących populacji, rodzaju badania, punktów końcowych czy języka publikacji. W przypadku obu włączonych badań RCT dostępne były protokoły, co umożliwiło weryfikację dostępnych danych pod kątem błędu selektywnej publikacji – czego nie stwierdzono. W przypadku obu włączonych badań z randomizacją opublikowano już zarówno wyniki analiz głównych (ang. *primary analysis*), jak i analiz długoterminowych (ang. *long-term analysis*); ponadto z badania Fe-Derica dostępna była porównawcza punktów końcowych o znaczeniu krytycznym dla wnioskowania o efektywności klinicznej, takich jak OS, iDFS i EFS. Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją nowej postaci terapii, obejmującej znane, od dawna stosowane substancje czynne. Najistotniejsze znaczenie dla wniosków miało zatem wykazanie, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab nie ulega pogorszeniu w wyniku zastosowania nowej, skojarzonej postaci podskórnej – co wykazano w sposób wiarygodny. Dane z prób klinicznych zostały ponadto uzupełnione o opis rzeczywistych doświadczeń z wdrożeniem wnioskowanej postaci terapii do rzeczywistej praktyki ośrodków onkologicznych w krajach europejskich, dotyczących zmniejszenia zużycia zasobów, generowanych oszczędności oraz bezpieczeństwa i preferencji leczonych pacjentek. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.

13 Wnioski końcowe

Prowadzenie terapii skojarzonej anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych u chorych na wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi jest formą leczenia preferowaną przez pacjentki, bardziej komfortową zarówno dla chorych, jak i dla personelu medycznego oraz pozwalającą na uzyskanie znaczących oszczędności czasu pracy w procesie przygotowywania i podawania leku, w porównaniu ze stosowaniem standardowych (jednoskładnikowych) postaci pertuzumabu (dostępnego wyłącznie w postaci do wlewów dożylnych) i trastuzumabu. Wymienione korzyści uzyskiwane są przy nie pogorszonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. Różnice w profilu zdarzeń niepożądanych dotyczą głównie reakcji związanych z podaniem – postać do wstrzyknięć podskórnych rzadziej niż wlewy dożylne powoduje ogólnoustrojowe reakcje związane z podaniem, kosztem zwiększonego ryzyka reakcji miejscowych. Wykazano, że ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab uzyskiwana w terapii z zastosowaniem wnioskowanego produktu złożonego jest co najmniej równoważna do obserwowanej przy zastosowaniu preparatów dożylnych, w związku z czym dowiedziona efektywność kliniczna i praktyczna aktualnie stosowanych postaci tych leków może być ekstrapolowana na wszystkie wskazania, w których zostały zarejestrowane.

Dostępna terapia skojarzona odrębnymi preparatami pertuzumabu i trastuzumabu zaspokaja podstawową potrzebę dostępności skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentek cierpiących na HER2-dodatniego raka piersi. Nie wyczerpuje to jednak zakresu istniejących potrzeb, na które składają się również dbałość o dobrostan pacjentek, w tym konieczności minimalizacji dyskomfortu i ryzyka powikłań związanych z leczeniem, jak również umożliwienie łączenia terapii z pracą zawodową i obowiązkami opiekuńczymi. Do niezaspokojonych potrzeb w obszarze leczenia onkologicznego w Polsce należy ponadto ograniczona dostępność świadczeń, w tym zbyt długi czas oczekiwania na leczenie, związane z niedoborami i zbyt dużym obciążeniem dostępnego personelu medycznego. Podskórna droga podawania leków przeciwnowotworowych stanowi rozwiązanie umożliwiające ograniczenie obciążenia związanego z terapią, zarówno z perspektywy chorych i ich opiekunów, jak i świadczeniodawców. Zmniejszone obciążenie ośrodków świadczących usługi lecznicze otwiera z kolei drogę do zwiększenia dostępności świadczeń zdrowotnych. Refundacja produktu leczniczego Phesgo®, obok postaci dożylnej, ułatwi specjalistom indywidualizację i optymalizację terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi, przy bardziej efektywnym zużyciu zasobów medycznych i niemedycznych.

14 Załączniki

14.1 Skale zastosowane w analizie własnej

14.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/ <u>nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.1.3 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 100. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. 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 _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 101. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. 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 _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.2 Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu

W badaniu PHranceSCa oceniano drogi podania porównywanych terapii z perspektywy pacjentek i personelu medycznego na podstawie kwestionariuszy zaprojektowanych na potrzeby badania. Preferencje pacjentów oceniano na podstawie kwestionariusza *Patient Preference Questionnaire* (PPQ), satysfakcję na podstawie kwestionariusza *Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ), a personel medyczny oceniał postrzeganą czasochłonność i pracowitość podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygodę) stosowania obu postaci terapii za pomocą kwestionariusza *Healthcare Professional Questionnaires* (HCPQs). W ocenie wpływu drogi podania na jakość życia zastosowano narzędzie *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30).

14.2.1 Kwestionariusz PPQ

Kwestionariusz *Patient Preference Questionnaire* (PPQ) służy do oceny preferencji pacjenta względem drogi podania leku (*O'Shaughnessy 2020b*). Po podaniu leku pacjenci wypełniają kwestionariusz i odpowiadają na pytania:

1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?” (*All things considered, which method of administration did you prefer?*)

- Preferowana postać SC[^]
- Preferowana postać IV
- Brak preferencji

2: Określenie siły preferencji wobec drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1.

- Preferowana postać SC bardzo silnie
 - dość silnie
 - nie bardzo silnie
- Preferowana postać IV bardzo silnie
 - dość silnie
 - nie bardzo silnie

3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania.

- Preferowana postać SC mniejszy stres
 - krótszy czas przebywania w ośrodku
 - mniejszy ból w miejscu podania
 - większy komfort w czasie podawania leku
 - inna przyczyna
- Preferowana postać IV mniejszy stres
 - krótszy czas przebywania w ośrodku
 - mniejszy ból w miejscu podania
 - większy komfort w czasie podawania leku
 - inna przyczyna

14.2.2 Kwestionariusz TASQ

Kwestionariusz *the Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ) służy do oceny satysfakcji pacjenta (O'Shaughnessy 2020b). Kwestionariusz w sposób wieloaspektowy ocenia drogę podania leku, pod względem wpływu na wyróżnionych 5 domen jakości życia (w wariantach TASQ-SC i TASQ-IV). W domenach „zadowolenie z leczenia”, „wpływ na funkcjonowanie fizyczne” i „komfort leczenia” możliwe jest uzyskanie od 0 do 100 punktów, a w pozostałych domenach – 1 do 5 punktów; w każdym przypadku wyższa liczba punktów oznaczała lepszy wynik.

Domeny TASQ:

- Zadowolenie z leczenia (TASQ 1 i 12) – 0-100 pkt,
- Wpływ na funkcjonowanie fizyczne (TASQ 2–4) – 0-100 pkt,
- Wpływ na funkcjonowanie psychiczne (TASQ 5) – 1-5 pkt,
- Wpływ na aktywności życia codziennego (TASQ 8) – 1-5 pkt,
- Komfort leczenia (TASQ 6 i 7) – 0-100 pkt.

W badaniu oceniano odpowiedzi na pytania dotyczące stopnia zadowolenia z drogi podania leku:

TASQ 1: odsetek pacjentek wg deklarowanego poziomu zadowolenia z drogi podania („Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?”).

- Bardzo zadowolona

- Zadowolona
- Ani zadowolona, ani niezadowolona
- Niezadowolona
- Bardzo niezadowolona
- Brak odpowiedzi

TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie.

- Tak, miałam wystarczająco dużo czasu
- Tak, ale chciałabym mieć więcej czasu na rozmowę
- Czas na rozmowę nie miał dla mnie znaczenia
- Nie, nie miałam wystarczająco dużo czasu na rozmowę
- Nie, nie rozmawiałam z pielęgniarką/lekarzem
- Brak odpowiedzi

TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach.

- Tak
- Nie
- Brak odpowiedzi

TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego.

- Podanie IV
- Podanie SC
- Brak preferencji
- Brak odpowiedzi

14.2.3 Kwestionariusz HCPQ

Kwestionariusz *Healthcare Professional Questionnaires* (HCPQ) służy do oceny drogi podania przez personel medyczny (O'Shaughnessy 2020b). Przedmiotem oceny jest postrzegana czasochłonność i pracochłonność podawania terapii w obu stosowanych postaciach oraz komfort (wygoda) stosowania obu postaci terapii.

HCPQ 1 – gabinet zabiegowy

- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): centralny cewnik żylny (CVC)
- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): cewnik centralny wprowadzony obwodowo (PICC)
- Czas zakładania dostępu żylnego (jeżeli konieczne było założenie nowego dostępu żylnego w danym cyklu leczenia): kaniulacja żył obwodowych (PVC)
- Czas podawania leków
- Czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym

HCPQ 1 – pokój przygotowywania leków

- Czas przygotowywania leków do podania

Postrzeganie wpływu drogi podania terapii na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego opiekującego się chorymi w gabinecie zabiegowym:

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

- Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów.
- Droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.
- Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.
- Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu.
- Zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala.
- Czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający.
- Personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój.

- Personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.
- Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.
- Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- Zdecydowana niezgoda
- Niezgoda
- Neutralność
- Zgoda
- Zdecydowana zgoda
- Nie dotyczy
- Brak odpowiedzi

W kwestionariuszu HCPQ oceniano również postrzeganie wpływu drogi podania terapii na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia z perspektywy personelu medycznego pracującego w pokoju przygotowywania leków:

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

- Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece.
- Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu.
- Postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków.
- Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece.

- Ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- Zdecydowana niezgoda
- Niezgoda
- Neutralność
- Zgoda
- Zdecydowana zgoda
- Nie dotyczy
- Brak odpowiedzi

W kwestionariuszu HCPQ oceniano również komfort stosowania oraz czaso- i pracochłonności leczenia porównywanymi postaciami terapii z perspektywy personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w gabinecie zabiegowym:

HCPQ 3–7 – gabinet zabiegowy: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:”, możliwe odpowiedzi:

- najwygodniejsza dla pacjentki
- najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku
- zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania
- w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów
- preferowana przez pacjentki.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- SC-FDC-PH
- IV-P+H
- Nie ma różnicy
- Nie jestem pewien/pewna
- Brak odpowiedzi.

Oceniano także czaso- i pracochłonność stosowania terapii anty-HER2 uzyskane wśród personelu w pokoju przygotowywania leków:

HCPQ 3 i 4 – pokój przygotowywania leków: „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:”, możliwe odpowiedzi:

- zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku)
- wymagała najmniejszego zużycia zasobów w związku z przygotowaniem i podaniem leku, np. krótszy czas pracy pielęgniarki, niższe koszty placówki, wyposażenia, itp.

Respondenci mogli wybrać jedno z następujących:

- SC-FDC-PH
- IV-P+H
- Nie ma różnicy
- Brak odpowiedzi.

W kwestionariuszu zbierano również deklaracje personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w odniesieniu do drogi podania terapii, którą polecaliby swoim pacjentkom – gabinet zabiegowy:

HCPQ 8: „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?”:

- Zawsze
- Czasami
- Nigdy
- Brak odpowiedzi.

14.2.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30) składa się z 30 pytań obejmujących: ogólny stan funkcjonowania (fizyczność, pełnienie ról społecznych, emocje, pamięć i koncentracja, funkcje społeczne), ocenę objawów chorobowych (zmęczenie, nudności i wymioty, ból) oraz ocenę ogólną stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo, skala obejmuje 6 pytań oceniających poszczególne objawy chorobowe: utratę apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe, będące konsekwencją wystąpienia choroby. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze 28 pytań oceniane jest w 4-elementowej skali Likerta, bez punktu neutralnego: 1 – nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – bardzo często. Ostatnie dwa pytania oceniane są w 7-elementowej skali (1 – bardzo zły, 7 – doskonały). Skala jest przekodowana do

zakresu od 0 do 100 punktów, gdzie wartość wyższa oznacza nasilenie badanej cechy, natomiast niższa – osłabienie. Treść pytań zawartych w kwestionariuszu dostępna jest na portalu eortc.org (Zawisza 2010).

14.3 Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 102. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: całkowita odpowiedź patologiczna.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	RR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,9721	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>central voice-based or web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji

		czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentów utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena najważniejszego wskaźnika skuteczności, tj. odpowiedzi patologicznej (wskaźnik skuteczności leczenia neoadiuwantowego [ocena skuteczności całości terapii, z uwzględnieniem leczenia adiuwantowego, jest w toku]), jest wynikiem oceny radiologicznej, przeprowadzanej w lokalnych ośrodkach, bez zaślepienia osoby oceniającej.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	W pewnym stopniu analizowana ocena może podlegać wpływowi wiedzy o otrzymywanym leczeniu, jednak z uwagi na stosowanie w obu grupach tych samych substancji czynnych, o oczekiwanej jednakowej skuteczności, ryzyko zakłócającego wpływu wiedzy o otrzymywanym leczeniu jest niskie. Jak zaznaczono w protokole badania, analiza farmakokinetyczna była przeprowadzana (na podstawie pobranych uprzednio próbek) po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego i chirurgicznego przez wszystkie pacjentki – wyniki oceny farmakokinetyki nie mogły mieć zatem wpływu na interpretację danych dotyczących skuteczności (analiza skuteczności i farmakokinetyki była przeprowadzana w tym samym momencie).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 103. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	

Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>central voice-based or web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentów utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; w analizie pierwotnej odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H, a w analizie długoterminowej odpowiednio 5,2% i 4,8% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Interwencje stosowane w porównywanych grupach miały odmienną drogę podania, w związku z czym brak zaślepienia mógł wpływać na odmienną interpretację i postępowanie personelu medycznego w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych. Wpływ ten jest jednak konserwatywny, tj. działa na niekorzyść nowej interwencji (nowej postaci podawanych leków). Nasilenie zdarzeń niepożądanych stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTCAE), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny zdarzeń rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej

który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

Tabela 104. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: farmakokinetyka.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		FeDeriCa
Oceniane porównanie		SC-FDC-PH vs IV-P+H
Oceniany punkt końcowy		Farmakokinetyka
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (central voice-based or web-based response system).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie le-

		czenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]] jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]] jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji PP.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentów utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena stężeń substancji czynnych w osoczu jest badaniem laboratoryjnym i ma charakter obiektywny.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 105. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Definicja bez uwzględnienia drugiego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu: HR = 1,20 (95% CI: 0,68; 2,11), p = 0,5216. Definicja z uwzględnieniem drugiego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu: HR = 1,15 (95% CI: 0,68; 1,97), p = 0,5992.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Sekwencja alokacji była losowa - randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-

IIIA / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel). Niemniej, randomizację do grup przeprowadzono do schematów leczenia neoadiuwantowego anty-HER2 (przed jego rozpoczęciem), a iDFS jest oceniane od pierwszego dnia bez choroby, czyli od dnia przeprowadzenia leczenia chirurgicznego - z czego wynika, że w ocenie tego punktu końcowego nie jest możliwe uwzględnienie pacjentek, u których nie przeprowadzono leczenia chirurgicznego, np. ze względu na rozsiew choroby w okresie leczenia neoadiuwantowego (lub z innych przyczyn). Z tego względu ocena iDFS w analizowanym badaniu nie została przeprowadzona w grupach w pełni zgodnych z randomizacją (nie było to możliwe). Niemniej, w analizie uwzględniono wszystkie pacjentki, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne, stanowiące odpowiednio 94,4% i 96,0% populacji ITT w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (analiza długoterminowa), wobec czego ewentualne, istotne wypaczenie wyników jest mało prawdopodobne.		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>central voice-based or web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana po-

staci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]] jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.		
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentów utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 5,2% i 4,8% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (analiza długoterminowa). W analizie iDFS uwzględniono wszystkie pacjentki, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne, stanowiące odpowiednio 94,4% i 96,0% populacji ITT w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Standardowa ocena klinicznie istotnych zdarzeń związanych z chorobą (wznowa inwazyjnego raka piersi - miejscowa, regionalna lub odległa; rak piersi przeciwległej lub zgon - bez względu na przyczynę), wg dwóch definicji, uwzględniających lub nieuwzględniających wystąpienie innego raka (w innym umiejscowieniu).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ocena radiologiczna nie jest oceną w pełni obiektywną, niemniej prawdopodobieństwo wpływu wiedzy o przyjmowanym leczeniu w sytuacji porównywania terapii zawierających te same substancje czynne, stanowiące standard leczenia, można uznać za znikome.

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?

Nie

brak

Wybór prezentowanych wyników

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?

Tak

Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

Nie

brak

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Niskie

Tabela 106. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Definicja bez uwzględnienia drugiego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu: HR = 1,20 (95% CI: 0,72; 1,98), p = 0,4844. Definicja z uwzględnieniem drugiego raka pierwotnego w innym umiejscowieniu: HR =1,16 (95% CI: 0,71; 1,88), p = 0,5474.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>central voice-based or web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentów utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 5,2% i 4,8% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (analiza długoterminowa).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Standardowa ocena klinicznie istotnych zdarzeń związanych z chorobą (progresja raka piersi; wznowa inwazyjnego raka piersi - miejscowa, regionalna lub odległa; rak piersi przeciwległej lub zgon - bez względu na przyczynę), wg dwóch definicji, uwzględniających lub nieuwzględniających wystąpienie innego raka (w innym umiejscowieniu).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 107. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 1,26 (95% CI: 0,58; 2,72), p = 0,5609	

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg następujących czynników: stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny), stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania (II-IIIa / IIIB-IIIC), schemat CTH (ddAC→paklitaksel / AC→docetaksel).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>central voice-based or web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów leczonych pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadiuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+H} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adiuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji lekarza) w krajach, w których postać SC jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej]) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W obu porównywanych grupach odsetek pacjentek utraconych z obserwacji jest niski i porównywalny; odpowiednio 5,2% i 4,8% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H (analiza długoterminowa).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Standardowa ocena obiektywnych zdarzeń (zgon, bez względu na przyczynę).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak

Ogółem
Niskie

14.4 Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 108. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	PHranceSCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do sekwencji leczenia), ze stratyfikacją wg następujących czynników: schemat neoadiuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe (pCR / brak pCR), stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>interactive web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem

za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.		
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie pacjentki ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie porównawczej (<i>cross-over</i>) badania. W analizie głównej bezpieczeństwa w fazie <i>cross-over</i> uwzględniono wszystkie pacjentki poddane randomizacji, a w analizie długoterminowej bezpieczeństwa na etapie kontynuacji leczenia - 99,4% pacjentek (159 ze 160).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Interwencje stosowane w porównywanych grupach miały odmienną drogę podania, w związku z czym brak zaślepienia mógł wpływać na odmienną interpretację i postępowanie personelu medycznego w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych. Wpływ ten jest jednak konserwatywny, tj. działa na niekorzyść nowej interwencji (nowej postaci podawanych leków). Nasilenie zdarzeń niepożądanych stopniowano wg

standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTCAE), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny zdarzeń rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.		
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> . Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

Tabela 109. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez pacjentki (PROs).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	PHranceSCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PH vs IV-P+H	
Oceniany punkt końcowy	Ocena drogi podania przez pacjentki (PROs)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do sekwencji leczenia), ze stratyfikacją wg następujących czynników: schemat neoadiuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe (pCR / brak pCR), stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>interactive web-based response system</i>).

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie pacjentki ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie porównawczej (cross-over) badania. Kompletność oceny punktów końcowych ocenianych kwestionariuszowo była zależna od odsetka chorych, które odpowiedziały na poszczególne pytania w kwestionariuszach. Ocenę najważniejszego, pierwszorzędowego punktu końcowego (ocenianego na podst. odp. na pytanie 1 w kwestionariuszu PPQ) przeprowadzono u wszystkich (100%) pacjentek.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była preferencja pacjentek wobec postaci terapii pertuzumabem lub trastuzumabem (droga podania IV lub SC), wyrażana po okresie cross-over odpowiedzią na pytanie kwestionariuszowe (pyt. 1 kwestionariusza PPQ: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”); pacjentki oceniały także siłę i przyczyny wskazanej preferencji.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Do pewnego stopnia wiedza o otrzymywanych terapiach mogła wpływać na wyższą ocenę nowszej formy terapii (SC-FDC-PH), jednak wskazana kwestionariuszowo preferencja była następnie (po ukończeniu 6 cykli fazy cross-over) potwierdzana obiektywnie, rzeczywistym wyborem pacjentki (kontynuacja leczenia adiuwantowego była prowadzona jako SC-FDC-PH lub IV-P+H, zgodnie z wyborem pacjentki); ponadto w obu fazach leczenia stosowano te same, znane substancje czynne, o tej samej oczekiwanej skuteczności; ryzyko zakłócenia wyniku oceny tego punktu końcowego oceniono więc jako niskie. Ocena wpływu drogi podania na QoL w kwestionariuszach TASQ-SC i TASQ-IV (obejmująca domeny: wpływ na funkcjonowanie fizyczne, wpływ na funkcjonowanie psychiczne, wpływ na aktywności życia codziennego, komfort i zadowolenie z leczenia) mogła w większym stopniu podlegać zakłócającemu wpływowi wiedzy o leczeniu niż ocena preferencji, jednak również należy mieć na uwadze, że w obu grupach stosowano te same substancje czynne, wobec czego oczekiwania pacjentek nie mogły zasadniczo dotyczyć uzyskiwania lepszej skuteczności którejkolwiek z postaci terapii.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> . Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Średnie

Tabela 110. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez personel medyczny.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		PHranceSCa
Oceniane porównanie		SC-FDC-PH vs IV-P+H
Oceniany punkt końcowy		Ocena drogi podania przez personel medyczny
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do sekwencji leczenia), ze stratyfikacją wg następujących czynników: schemat neoadiuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe (pCR / brak pCR), stan receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni / ER i PgR-ujemny).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu automatycznego systemu zdalnego (<i>interactive web-based response system</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego. Odmienne postępowanie personelu medycznego wobec pacjentów w fazach leczenia pertuzumabem i trastuzumabem za pomocą preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC) jest jednak mało

prawdopodobne ze względu na stosowanie w obu grupach tych samych, znanych substancji czynnych, o spodziewanej jednakowej skuteczności.		
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie pacjentki ukończyły leczenie porównywanymi terapiami w fazie porównawczej (<i>cross-over</i>) badania.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Personel medyczny opiekujący się pacjentkami w trakcie terapii dokonywał oceny czasu trwania podania i komfortu stosowania obu postaci terapii (kwestionariusz HCPQ); z czego czas trwania jest parametrem bardziej obiektywnym, natomiast komfort (wygoda) stosowania – subiektywnym, mogącym podlegać wpływowi wiedzy o stosowanym leczeniu.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Personel medyczny opiekujący się pacjentkami w trakcie terapii dokonywał oceny czasu trwania podania i komfortu stosowania obu postaci terapii (kwestionariusz HCPQ); z czego czas trwania jest parametrem bardziej obiektywnym, natomiast komfort (wygoda) stosowania – subiektywnym, mogącym podlegać wpływowi wiedzy o stosowanym leczeniu.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w rejestrze badań klinicznych

który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	<i>ClinicalTrials.gov</i> . Porównanie zakresu planowanej oceny z zakresem wyników raportowanych w dostępnych źródłach wskazuje na brak selektywności prezentacji wyników.	
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

14.5 Publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych

Badania kliniczne z randomizacją	
FeDeriCa	
Im 2021 [poster]	Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P. Abstrakt opublikowano w <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 (suppl_2): S37-S47. 10.1016/annonc/annonc504. Poster dostępny online: https://medically.roche.com/global/en/medical-material/ESMO-BC-2021-poster-im-fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-PH-FDC-SC-plus-chemotherapy-pdf.html Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
Jackisch 2024 [abstrakt konferencyjny + poster]	Jackisch C, Im S-A, Mattar A, Bosch RC, Stroyakovskiy D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Heeson SH, Craine V, Wang B, Restuccia E, Tan AR. 114P Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Long-term efficacy and safety analysis of the randomised, open-label, multicentre phase III (neo)adjuvant FeDeriCa study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany, 15-17 May 2024, Lunch and Poster Display session, 16 May 2024. Abstrakt opublikowano w <i>Annals of Oncology</i> (2024) 9 (suppl_4): 1-25. 10.1016/esmoop/esmoop103096 Poster dostępny online: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-2024/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
Swain 2023	Swain SM, Tan AR, Gianni L, Kuemmel S, Dang CT, Schneeweiss A, O'Shaughnessy J, Liu H, Aguila C, Heeson S, Macharia H, Yang K, Restuccia E, Loibl S. Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> 2023; 178:70-81. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.024

Tan 2021	Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2021; 22(1):85-97. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
Wang 2021	Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kågedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2021; 88(3):499-512. DOI:10.1007/s00280-021-04296-0
EU-CTR 2017-004897-32 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania FeDeriCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (<i>EU Clinical Trials Register</i>). Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004897-32/results , wersja wyników: v4, opublikowane w dniu 18.07.2024 r. Data ostatniego dostępu: 11.02.2025 r.
NCT03493854 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania FeDeriCa w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> . Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493854?tab=results , ostatnia aktualizacja w dniu 26.06.2024 r. Data ostatniego dostępu: 11.02.2025 r.
PHranceSCa	
O'Shaughnessy 2021	O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. <i>Eur J Cancer</i> 2021; 152:223-232. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.047
O'Shaughnessy 2023 [abstrakt konferencyjny + poster]	O'Shaughnessy J, Sousa SP, Jurado JC, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic AS, Wilks ST, Ribeiro LA, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi LA, Machackova Z, Stamatovic L. 97P Efficacy and safety of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer: Long-term data from the PHranceSCa study. <i>ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany 11–13 May 2023, Poster viewing and lunch, 12 May 2023</i> . Abstrakt opublikowano w <i>Annals of Oncology</i> (2023) 8 (1suppl_4): 101219-101219. DOI:10.1016/esmoop/esmoop101219. Poster dostępny online: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-2023/efficacy-and-safety-of-the-fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-in-patients-with-her2-positive-early-bre Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
Swain 2023	Swain SM, Tan AR, Gianni L, Kuemmel S, Dang CT, Schneeweiss A, O'Shaughnessy J, Liu H, Aguila C, Heeson S, Macharia H, Yang K, Restuccia E, Loibl S. Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> 2023; 178:70-81. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.024
EU-CTR 2018-002153-30 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (<i>EU Clinical Trials Register</i>). Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results , wersja wyników v3, opublikowane w dniu 30.12.2023 r. Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.

NCT03674112 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania PHranceSCa w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i> . Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03674112?tab=results , ostatnia aktualizacja w dniu 02.01.2024 r. Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
Badania obserwacyjne	
Harding 2024	Harding S, Borley A. Switching to a Fixed-dose Combined Pertuzumab and Trastuzumab With Recombinant Human Hyaluronidase Subcutaneous Injection to Treat Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer in Real-world UK Clinical Practice. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> 2024; 37:103671. DOI:10.1016/j.clon.2024.103671
PHASTER	Munzone E, Fabi A, Buono G, Caputo R, Montagna E, Negri M, Nuzzo F, Palazzo A, Paris I, Conti L, Baggi A, Franzini JM, De Laurentiis M. The PHASTER Study: Economic and Organizational Impact of Subcutaneous (SC) Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Treatment of HER2+ Breast Cancer Patients. <i>Drugs Ther Perspect</i> 2023; 39(12):432-446. DOI:10.1007/s40267-023-01038-5

14.6 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Abe T, Sagara A, Suzuki T, Okada D, Takei D, Matsuzaka K, Kobayashi H, Hiraide M, Sano M, Nakayama T. Safety study on switching from intravenous to fixed-dose subcutaneous formulation of pertuzumab and trastuzumab. <i>Mol Clin Oncol</i> 2025; 22(3):24. DOI:10.3892/mco.2025.2819	Populacja – retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano bezpieczeństwo produktu Phesgo w mieszanej populacji obejmującej chorych z rakiem piersi oraz z rakiem okrężnicy i odbytnicy, w praktyce klinicznej w Japonii.
Debien V, Adam V, Coart E, Agostinetto E, Goulioti T, Molinelli C, Arahmani A, Zoppoli G, Piccart M. DECRESCENDO: de-escalating chemotherapy in HER2-positive, estrogen receptor-negative, node-negative early breast cancer. <i>Future Oncol</i> 2023; 19(24):1655-1667. DOI:10.2217/fon-2022-1282	Brak wyników - publikacja opisująca główne założenia protokołu badania klinicznego DECRESCENDO, bez wyników.
Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B, Nijem I, Badovinac Crnjevic T, Gasser H, Heeson S, Eng-Wong J, Garg A. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. <i>J Clin Pharmacol</i> 2019; 59(5):702-716. DOI:10.1002/jcph.1362	Interwencja - badanie fazy Ib, typu <i>dose-finding</i> , w którym u każdej osoby badanej stosowano tylko jedną dawkę leku.
Kuemmel S, Harper-Wynne C, Park YH, Franke F, de Laurentiis M, Schumacher-Wulf E, Eiger D, Heeson S, Cardona A, Özyilkan Ö, Morales-Vásquez F, Metcalfe C, Hafner M, Restuccia E, O'Shaughnessy J. heredERA Breast Cancer: a phase III, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of giredestrant plus the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with previously untreated HER2-positive, estrogen receptor-positive locally advanced or metastatic breast	Brak wyników - publikacja opisująca główne założenia protokołu badania klinicznego heredERA Breast Cancer, bez wyników.

cancer. BMC Cancer 2024; 24(1):641.
DOI:10.1186/s12885-024-12179-9

14.7 Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

DuMond B, Patel V, Gross A, Fung A, Weber S. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. J Oncol Pharm Pract. 2021 Jul;27(5):1214-1221.

Gao JJ, Osgood CL, Gong Y, Zhang H, Bloomquist EW, Jiang X, Qiu J, Yu J, Song P, Rahman A, Chiu HJ, Ricks TK, Rizvi F, Hou S, Wilson W, Abukhdeir AM, Seidman J, Ghosh S, Philip R, Pierce WF, Bhatnagar V, Kluetz PG, Pazdur R, Beaver JA, Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res 2020.

Jackisch C, Manevy F, Frank S, Roberts N, Shafrin . White Paper on the Value of Time Savings for Patients and Healthcare Providers of Breast Cancer Therapy: The Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection as an Example. Advances in Therapy 2022; 39(2):833-844

Jagosky M, Tan A . Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of her2-positive early breast cancer: A review of the emerging clinical data. Breast Cancer: Targets and Therapy 2021; 13:393-407

Luo J, Nishikawa G, Prasad V. A systematic review of head-to-head trials of approved monoclonal antibodies used in cancer: an overview of the clinical trials agenda. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145(9):2303-2311.

McCloskey C, Ortega M T, Nair S, Garcia M J, Manevy . A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. Pharmacoeconomics - Open 2022.

Metodyka – opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący wyniki badań dotyczących postaci FDC terapii pertuzumab + trastuzumab, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

Metodyka - opracowanie wtórne, niestanowiące przeglądu systematycznego: podsumowanie danych, które stanowiły podstawę rejestracji leku Phesgo w USA (FDA).

Metodyka – opracowanie wtórne dotyczące wartości oszczędności czasu dla pacjentów i świadczeniodawców w leczeniu raka piersi, na przykładzie SC-FDC-PH, niestanowiące przeglądu systematycznego.

Metodyka – opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego, dotyczące szerszego problemu decyzyjnego: stosowania skojarzonego leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi.

Interwencja - przegląd systematyczny, oceniający szeroki zakres interwencji: terapii onkologicznych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym kombinacją pertuzumabu i trastuzumabu. W ramach przeglądu nie uwzględniono terapii produktem złożonym zawierającym trastuzumab i pertuzumab (wyłącznie skojarzone stosowanie tych leków w osobnych preparatach), ponieważ oceniano leki zarejestrowane przez FDA do 28 stycznia 2018 r. (przed datą rejestracji Phesgo, 29 czerwca 2020 r.).

Interwencja – przegląd systematyczny, w którym oceniono różnice w zużyciu czasu/zasobów szpitala pomiędzy lekami biologicznymi, stosowanymi w szpitalu, w postaci do podań podskórnych, w porównaniu z lekami w postaci do podań dożylnych. W przeglądzie nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego SC-FDC-PH (włączone badania dotyczyły w większości trastuzumabu i rytuksymabu, a pozostałe – leków stosowanych w nowotworach hematologicznych).

Pertuzumab + trastuzumab (Phesgo) by subcutaneous injection, in certain types of breast cancer. *Prescrire International* 2022; 31(237):123.

Ziegengeist JL, Tan AR. A Clinical Review of Subcutaneous Trastuzumab and the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2024.

Metodyka – opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: rekomendacja ekspertów *Prescrire*, dotycząca SC-FDC-PH.

Metodyka – opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący wyniki badań dotyczących postaci SC trastuzumabu oraz postaci FDC terapii pertuzumab + trastuzumab w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

14.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie aktualne na dzień 3 marca 2025 roku.

Tabela 111. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	trastuzumab[all] OR trastuzumab[mh]	16 173
#2	pertuzumab[all] OR pertuzumab[nm]	1 957
#3	#1 AND #2	1 716
#4	"fixed dose"[all] "fixed dose"[All Fields]	10 729
#5	Hyaluronidase[all] "hyaluronidases"[All Fields] OR "hyaluronoglucosaminidase"[MeSH Terms] OR "hyaluronoglucosaminidase"[All Fields] OR "hyaluronidase"[All Fields] Translations Hyaluronidase[all]: "hyaluronidases"[All Fields] OR "hyaluronoglucosaminidase"[MeSH Terms] OR "hyaluronoglucosaminidase"[All Fields] OR "hyaluronidase"[All Fields]	13 323
#6	#4 OR #5	24 034
#7	#3 AND #6	28
#8	PHESGO[tw]	12
#9	#7 OR #8	30

Tabela 112. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim	55 464
#2	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab) AND [embase]/lim	9 375
#3	#1 AND #2	8 626
#4	'fixed dose' AND [embase]/lim	17 736

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#5	hyaluronidase AND [embase]/lim	13 800
#6	#4 OR #5	31 481
#7	#3 AND #6	97
#8	phesgo AND [embase]/lim	40
#9	#7 OR #8	155

Tabela 113. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	trastuzumab OR [mh "trastuzumab"]	3 865
#2	pertuzumab	937
#3	#1 AND #2	855
#4	"fixed dose"	8 547
#5	hyaluronidase	950
#6	#4 OR #5	9 488
#7	#3 AND #6	49
#8	phesgo	18
#9	#7 OR #8	55

14.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do przeglądu

14.9.1 Badania z randomizacją

14.9.1.1 Badanie FeDeriCa

Tabela 114. Charakterystyka badania FeDeriCa.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.		
Zaślepienie	Nie		
Skala Jadad	3/5 (R:2, B: 0, W:1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	106 (19 krajów, w tym Polska)	Sponsor	F Hoffmann-La Roche i Genentech
Okres obserwacji	Okres leczenia (62–75 tyg. [neoadiuwant → leczenie chirurgiczne → adiuwant]) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).		

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

Mediana okresu obserwacji w analizie długoterminowej: 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H.

Oszacowanie wielkości próby	Minimalną liczebność próby oszacowano na 260 pacjentów (min. 130 na grupę), przy założeniu mocy $\geq 80\%$ wykazania <i>non-inferiority</i> dla głównego punktu końcowego w ocenie farmakokinetyki (C_{trough} pertuzumabu w 7 cyklu leczenia), przy założeniu dopuszczalnej, nieznaczącej klinicznie różnicy (ang. <i>non-inferiority margin</i>) pomiędzy średnimi w grupach o 5%; planowaną liczebność próby zwiększono jednak ponad wyliczone minimum, do 500 pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej precyzji oszacowań także w ocenie skuteczności (pCR) i bezpieczeństwa.
Analiza statystyczna	- Wniosek o niepogorszonej (<i>non-inferior</i>) wartości C_{trough} pertuzumabu w 7 cyklu leczenia (I-rzędowy punkt końcowy badania) wyprowadzono, jeżeli dolna granica 90% CI wokół ilorazu średnich geometrycznych (GMR) w grupie SC-FDC-PH do IV-P+H wynosiła 0,8 lub więcej. To samo kryterium zastosowano w odniesieniu do C_{trough} trastuzumabu w 7 cyklu leczenia (II-rzędowy punkt końcowy badania). Zgodnie z przyjętą hierarchią testowania hipotez, formalną ocenę statystyczną wobec C_{trough} trastuzumabu w 7 cyklu leczenia stosowano wyłącznie w przypadku nieodrzućenia hipotezy <i>non-inferiority</i> wobec C_{trough} pertuzumabu w 7 cyklu leczenia. Przyjęto poziom istotności statystycznej = 5%, dla hipotez jednostronnych. - Skuteczność i bezpieczeństwo analizowano metodami statystyk opisowych. - Dla pCR oszacowano odsetki odpowiedzi w obu grupach oraz różnicę odsetków (MD) z 95% CI; przedziały ufności wyznaczono metodą Haucka-Andersona. - Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia analizowano metodą Kaplana-Meiera; szacowano proporcje pacjentów wolnych od zdarzeń w wyznaczonych punktach czasowych obserwacji oraz HR (95% CI) w modelu regresji Cox'a. Pacjentki bez wznowy odległej, przeżywające lub utracone z obserwacji (odpowiednio do definicji analizowanego punktu końcowego) były cenzorowane w ostatnim znanym dniu bez zdarzenia.
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8). Drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione w hierarchii testów statystycznych: - minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8). Drugorzędowe punkty końcowe nieuwzględnione w hierarchii testów statystycznych: - całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. <i>total pathological complete response</i>); - przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS – ang. <i>invasive disease-free survival</i>); - iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu; - przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS – <i>event-free survival</i>); - EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu; - czas do wznowy odległej (DRFI – ang. <i>distant recurrence-free interval</i>); - przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); - bezpieczeństwo. Punkty końcowe analiz eksploracyjnych: - odpowiedź kliniczna (całkowita lub częściowa); - maksymalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{max} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); - czas do osiągnięcia C_{max} pertuzumabu (T_{max} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8); - pole pod krzywą stężenia pertuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC_{0-21} pertuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8);

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

- maksymalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{max} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8);
- czas do osiągnięcia C_{max} trastuzumabu (T_{max} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8);
- pole pod krzywą stężenia trastuzumabu w surowicy w dniach 0-21 (AUC_{0-21} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8);
- minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} pertuzumabu) w cyklu 12 (przed dawką w cyklu 13);
- minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 12 (przed dawką w cyklu 13).

Zaplanowano również analizę immunogenności i biomarkerów odpowiedzi patologicznej.

Interwencja i komparatory

Leczenie anty-HER2 neoadiuwant-adiuwant (wyniki dla skuteczności i farmakokinetyki dostępne tylko z etapu neoadiuwantowego) jedną z dwóch postaci terapii pertuzumab + trastuzumab (4 cykle w leczeniu neoadiuwantowym, tj. 5–8 cykle systemowego leczenia neoadiuwantowego i 14 cykli w leczeniu adiuwantowym):

- **Interwencja (grupa SC-FDC-PH):** terapia prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych; dawkowanie (pertuzumab/trastuzumab): 1200/600 mg – dawka nasycająca, 600/600 mg – dawki podtrzymujące, co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni.
- **Kontrola (grupa IV-P+H):** terapia prowadzona z zastosowaniem odrębnych preparatów do wlewníw dożylnych; dawkowanie (pertuzumab + trastuzumab): 840 mg + 8 mg/kg – dawka nasycająca i 420 mg + 6 mg/kg – dawki podtrzymujące; w etapie adiuwantowym możliwość zamiany trastuzumabu IV na trastuzumab SC w krajach, w których postać SC jest stosowana rutynowo.

Nie dopuszczano modyfikacji dawki leków anty-HER2, a konieczność wstrzymania terapii anty-HER2 na okres przekraczający 2 cykle powodowało wycofanie pacjentki z leczenia w badaniu. Dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. *re-loading dose*), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił ≥ 6 tygodni.

Chemioterapia: wg wyboru lekarza przed randomizacją, przedoperacyjnie, jeden z dwóch schematów opartych na antracyklinach i taksanach:

- ddAC (q2w) x4 $\rightarrow$ PXL (qw) x12 [doksorubicyna: 60 mg/m², cyklofosfamid: 600 mg/m², paklitaksel: 80 mg/m² +/- G-CSF^A];
- AC (q3w) x4 $\rightarrow$ DXL (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m², cyklofosfamid: 600 mg/m², docetaksel: 75 mg/m² $\rightarrow$ 100 mg/m² (eskalacja dawki do 100 mg/m² – o ile większa dawka była tolerowana)]

Czas trwania CTH: pierwsze 4 cykle (sama CTH) – 8-12 tyg., następnie taksan + leczenie anty-HER2 – 12 tygodni (łącznie: 20–24 tyg.).

Leczenie chirurgiczne: amputacja piersi lub leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś – zgodnie z rutynową praktyką kliniczną; po ukończeniu 8 cykli leczenia neoadiuwantowego, lecz nie wcześniej niż 14 dni od podania ostatniej dawki.

Inne terapie raka piersi: pooperacyjnie hormonoterapia (HT) – u chorych z guzami ER i/lub PgR-dodatnimi, zgodnie z miejscową praktyką i radioterapia – jeśli wskazana, stosowana w trakcie adiuwantowej terapii anty-HER2 i HT.

Inne terapie – dozwolone: antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H_1 i H_2 , określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe leki stosowane w premedykacji przed neoadiuwantową CTH (w tym kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, czynniki wzrostu (np. G-CSF), przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, bisfosfoniany (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych.

Inne terapie – niedozwolone: terapie eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania); inne terapie onkologiczne ukierunkowane molekularnie (np. lapatynib, neratynib); regularne leczenie systemowymi steroidami [z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni]; antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym (w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty).

Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych: zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza, z wyjątkiem następujących (w przypadku których postępowanie zostało określone protokołem) – postępowanie w przypadku wystąpienia: objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory i/lub spadku LVEF, nadwrażliwości/anafilaksji i reakcji związanych z podaniem (wstrzyknięciem lub wlewem) lub toksyczności związanej z inhibicją EGFR (biegunka, reakcje skórne, zapalenie śluzówki).

Postępowanie w przypadku toksyczności:

- **Ogółem:** w przypadku konieczności opóźnienia podania któregośkolwiek z leków o 1 dzień lub dłużej, podania pozostałych leków również powinny zostać opóźnione o ten sam okres.
- **Leczenie anty-HER2:** zmiana dawek niedozwolona; w przypadku konieczności wstrzymania terapii na okres >2 cykli (>9 tyg. pomiędzy dawkami) lub konieczności całkowitego przerwania leczenia z powodu toksyczności związanej z leczeniem pacjentka musiała zostać wycofana z badania, natomiast pozostawała w obserwacji (obserwacja po zakończeniu leczenia w badaniu) i kontynuowała leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza.
- **Chemioterapia:** przerwanie stosowania CTH z powodu toksyczności nie było związane z koniecznością wycofania z badania; w takich przypadkach możliwe było przyspieszenie leczenia chirurgicznego, a leczenie anty-HER2 było kontynuowane, zgodnie z planem, do maksymalnie 18 cykli. Opóźnienie i modyfikacja dawek chemioterapii opartej na antracyklinach (ddAC i AC) była dozwolona, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowanych leków i miejscową praktyką. Zasady opóźniania i modyfikacji dawek taksanów opisano szczegółowo w protokole badania.

Populacja

**Kryteria
włączenia**

- kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat
- rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierdzonego histologicznie), HER2-dodatniego (status HER2-dodatni (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, określony na podst. biopsji gruczołu piersiowego, wykonanej przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku chorych z guzem wieloogniskowym wymagane odnoszące się do potwierdzenia statusu HER2-dodatniego odnosiły się do co najmniej jednego ogniska)
- rak miejscowo zaawansowany, zapalny (pod warunkiem możliwości wykonania biopsji grubościowej) lub wczesny (stadium II–IIIC, tj. T2–T4 przy dowolnym N lub dowolne T przy N1–3, M0), jednostronny
- guz pierwotny >2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne (w ocenie klinicznej lub radiologicznej; zajęcie węzłów chłonnych potwierdzone badaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym)
- znany stan receptorów hormonalnych (potwierdzony centralnie, „dodatni” – określony jako znany–ER-dodatni lub znany–PgR-dodatni albo „ujemny” – znany–ER-ujemny i znany PgR-ujemny)
- ECOG ≤1
- zdolność do przestrzegania protokołu badania
- zgoda na poddanie się amputacji piersi lub leczeniu chirurgicznemu oszczędzającemu pierś po leczeniu neoadiuwantowym
- LVEF ≥55% w badaniu ECHO lub MUGA
- brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

Kryteria wykluczenia	▪ rak piersi przerzutowy (stadium IV) ▪ wielooodrkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie ▪ obustronny rak piersi ▪ inwazyjny rak piersi w wywiadzie ▪ wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna ▪ ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi ▪ upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita $>1,25 \times \text{GGN}^{**}$, AST i/lub ALT $>1,25 \times \text{GGN}$, albuminy $<25 \text{ g/l}$), nerek (kreatynina $>1,5 \times \text{GLN}$) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii $<1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytki $<100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobina $<9 \text{ g/dl}$) ▪ inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie, z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków in situ ▪ ciąża lub karmienie piersią				
Charakterystyka populacji (ITT)	Wiek [lata], mediana (IQR)	Masa ciała [kg], mediana (IQR)	Rasa biała, n (%)	Stopień zaawansowania klinicznego przy rozpoznaniu, n (%)	Ujemny stan receptorów hormonalnych, n (%)
SC-FDC-PH (N = 248)	52,0 (44,0; 58,5)	65,0 (58,0; 77,1)	165 (67%)	II-IIIa: 196 (79%) IIIB-IIIC: 52 (21%)	96 (39%)
IV-P+H (N = 252)	49,0 (42,0; 58,0)	66,0 (57,0; 76,6)	164 (65%)	II-IIIa: 202 (80%) IIIB-IIIC: 50 (20%)	97 (38%)
Wyjściowe różnice między grupami	Grupy SC-FDC-PH i IV-P+H były zrównoważone pod względem cech demograficznych, jak i charakterystyki guza, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji <i>per protocol</i> analizy farmakokinetycznej. Autorzy publikacji zwracają uwagę na pewne różnice pomiędzy grupami, które mogą wpływać na wnioski z analizy podgrup: u chorych rasy azjatyckiej zdecydowanie częściej stosowano schemat AC→docetaksel niż ddAC→paklitaksel (odpowiednio 40% vs 1% tej podgrupy), a nieco częściej – u chorych po menopauzie (53% vs 41%); z kolei wśród chorych z otyłością schemat AC→docetaksel stosowany był nieco rzadziej niż ddAC→paklitaksel (17% vs 25%).				
Przebieg chorych, n (%)	Analiza główna (Tan 2021)				
	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny farmakokinetycznej (<i>per-protocol</i>)	Ukończony etap leczenia neoadiuwantowego	Przeprowadzone leczenie chirurgiczne	Trwające leczenie adiuwantowe
SC-FDC-PH	248 (100%)	206 (83,1%)	234 (94,4%)	234 (94,4%)	228 (91,9%)
IV-P+H	252 (100%)	203 (80,6%)	242 (96%)	239 (94,8%)	229 (90,9%)
Analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32)					
	Ukończone leczenie neoadiuwantowe	Przebyte leczenie chirurgiczne	Ukończone leczenie adiuwantowe	Ukończenie udziału w badaniu (obserwacja kompletna)	Utrata z obserwacji
SC-FDC-PH	248 (100%)	234 (94,4%*)	234 (94,4%*)	241 (97,2%*)	13 (5,2%*)
IV-P+H	252 (100%)	242 (96,0%*)	239 (94,8%*)	247 (98,0%*)	12 (4,8%*)
Wyniki					

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

FeDeRiCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

ANALIZA GŁÓWNA – LECZENIE NEOADIUWANTOWE (*Tan 2021*)

Profil farmakokinetyczny (ocena w 7 cyklu, przed dawką w cyklu 8, SC-FDC-PH vs IV-P+H, N = 206 vs 203)

- C_{trough} [µg/ml] pertuzumabu: GM (%CV) = 88,7 (33,6) vs 72,4 (34,1); GMR (90% CI) = 1,22 (1,14 ; 1,31);
- C_{trough} [µg/ml] trastuzumabu: GM (%CV) = 57,5 (37,0) vs 43,2 (34,7); GMR (90% CI) = 1,33 (1,24 ; 1,43);
- AUC₀₋₂₁ [µg/ml/dzień] pertuzumabu: GM (%CV) = 2440 (26,2) vs 2440 (24,2); GMR (90% CI) = 1,00 (0,96 ; 1,05);
- AUC₀₋₂₁ [µg/ml/dzień] trastuzumabu: GM (%CV) = 1690 (406) vs 1640 (24,0); GMR (90% CI) = 1,04 (0,99 ; 1,09).

Dla wszystkich podanych GMR dolna granica 90% CI $\geq 0,8$, co oznacza co odpowiada nieprzekroczeniu predefiniowanej wartości *non-inferiority margin*, tj. dopuszczalnej różnicy pomiędzy średnimi w grupach = 5%.

Skuteczność (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- pCR, n/N (%) [95% CI]: 148/248 (59,7%) [53,3; 65,8] vs 150/252 (59,5%) [53,2; 65,6]; MD = 0,15 (95% CI: -8,67; 8,97) p.p.;
- odpowiedź kliniczna, n/N (%): 206/248 (83,1%) vs 215/252 (85,3%).

Bezpieczeństwo (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 251/252 (99,6%);
- ≥ 1 AE związane z którymkolwiek z badanych leków, n/N (%): 247/248 (99,6%) vs 245/252 (97,2%);
- ≥ 1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 164/248 (66,1%) vs 166/252 (65,9%);
- biegunka związana z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 76/248 (30,6%) vs 82/252 (32,5%);
- ≥ 1 AE związane z chemioterapią, n/N (%): 246/248 (99,2%) vs 245/252 (97,2%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 121/248 (48,8%) vs 133/252 (52,8%);
- ≥ 1 ciężkie AE, n/N (%): 40/248 (16,1%) vs 45/252 (17,9%);
- ≥ 1 ciężkie AE związane z którymkolwiek z badanych leków, n/N (%): 26/248 (10,5%) vs 25/252 (9,9%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1/248 (0,4%) vs 1/252 (0,4%);
- I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 0/252 (0,0%);
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 4/248 (1,6%) vs 9/252 (3,6%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 6+/248 (2,4%) vs 7/252 (2,8%);
- reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem, związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2, n/N (%): 3/248 (1,2%) vs 26/252 (10,3%);
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (raportowane w ramach kategorii AEs: reakcje związane z wlewem i z podaniem, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia), n/N (%): 32/248 (12,9%) vs 0/252 (0%).

ANALIZA ZAKTUALIZOWANIA – LECZENIE NEOADIUWANTOWE, ADIUWANTOWE I OGÓŁEM (*Im 2021*)

Bezpieczeństwo – neoadiuwant (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 249/252 (98,8%);
- ≥ 1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 144/248 (58,1%) vs 152/252 (60,3%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 124/248 (50,0%) vs 131/252 (52,0%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 25/248 (10,1%) vs 29/252 (11,5%);
- ≥ 1 ciężkie AE, n/N (%): 39/248 (15,7%) vs 43/252 (17,1%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1/248 (0,4%) vs 1/252 (0,4%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 6/248 (2,4%) vs 5/252 (2,0%);
- ≥ 1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu, n/N (%): 204/248 (82,3%) vs 203/252 (80,6%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, n/N (%): 24/248 (9,7%) vs 32/252 (12,7%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 3/252 (1,2%).

Bezpieczeństwo – adiuwant (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 221/248 (89,1%) vs 218/252 (86,5%);
- ≥ 1 AE związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 149/248 (60,1%) vs 118/252 (46,8%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5, n/N (%): 28/248 (11,3%) vs 37/252 (14,7%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem anty-HER2, n/N (%): 9/248 (3,6%) vs 15/252 (6,0%);
- ≥ 1 ciężkie AE, n/N (%): 10/248 (4,0%) vs 8/252 (3,2%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 1[^]/248 (0,4%) vs 1[^]/252 (0,4%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 5/248 (2,0%) vs 9/252 (3,6%);
- ≥ 1 predefiniowane AE podlegające monitorowaniu, n/N (%): 111/248 (44,8%) vs 116/252 (46,0%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, n/N (%): 43/248 (17,3%) vs 12/252 (4,8%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 0/252 (0,0%).

Bezpieczeństwo – ogółem (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 251/252 (99,6%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 188/248 (75,8%) vs 183/252 (72,6%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 133/248 (53,6%) vs 149/252 (59,1%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 31/248 (12,5%) vs 42/252 (16,7%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 47/248 (19,0%) vs 50/252 (19,8%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 2/252 (0,8%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 12/248 (4,8%) vs 15/252 (6,0%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 220/248 (88,7%) vs 216/252 (85,7%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 55/248 (22,2%) vs 39/252 (15,5%);
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 3/252 (1,2%).

ANALIZA DŁUGOTERMINOWA – LECZENIE NEOADIUWANTOWE, ADIUWANTOWE, OGÓŁEM, OBSERWACJA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA (*Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*)

Skuteczność – neoadiuwant, adiuwant, obserwacja po zakończeniu leczenia (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- iDFS, n/N (%) ze zdarzeniem: 26/234 (11,1%) vs 23/239 (9,6%); HR (95% CI) = 1,20 (0,68; 2,11), p = 0,5216; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 88,5% (84,3%; 92,7%) vs 89,5% (85,4%; 93,6%);
- iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu, n/N (%) ze zdarzeniem: bd./234 (bd.) vs bd./239 (bd.); HR (95% CI) = 1,15 (0,68; 1,97), p = 0,5992; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 87,64% (83,35%; 91,93%) vs 88,27% (84,01%; 92,53%);
- EFS, n/N (%) ze zdarzeniem: 32/248 (12,9%) vs 29/252 (11,5%); HR (95% CI) = 1,20 (0,72; 1,98), p = 0,4844; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 86,6% (82,2%; 90,9%) vs 88,5% (84,4%; 92,5%);
- EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu, n/N (%) ze zdarzeniem: bd./248 (bd.) vs bd./252 (bd.); HR (95% CI) = 1,16 (0,71; 1,88), p = 0,5474; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 85,75% (81,31%; 90,18%) vs 87,22% (83,02%; 91,43%);
- DRFI, n/N (%) ze zdarzeniem: 19/248 (7,7%) vs 18/252 (7,1%); HR (95% CI) = 1,17 (0,61; 2,24), p = 0,6291; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 91,9% (88,4%; 95,4%) vs 92,5% (89,2%; 95,8%);
- OS, n/N (%) ze zdarzeniem: 14/248 (5,6%) vs 12/252 (4,8%); HR (95% CI) = 1,26 (0,58; 2,72), p = 0,5609; 4 lata bez zdarzenia (95% CI): 94,1% (91,1%; 97,1%) vs 95,5% (92,9%; 98,1%)

Profil farmakokinetyczny (ocena w 12 cyklu, przed dawką w cyklu 13, SC-FDC-PH vs IV-P+H, N = bd.)

- *C_{trough}* [μg/ml] pertuzumabu: GM (%CV) = bd. vs bd.; GMR (90% CI) = 1,25 (1,17; 1,33);
- *C_{trough}* [μg/ml] trastuzumabu: GM (%CV) = bd. vs bd.; GMR (90% CI) = 1,39 (1,29; 1,50).

Bezpieczeństwo – adiuwant + neoadiuwant (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE), n/N (%): 248/248 (100,0%) vs 251/252 (99,6%);
- ≥ 1 AE w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 132/248 (53,2%) vs 149/252 (59,1%);

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

- ≥ 1 ciężkie AE, n/N (%): 49/248 (19,8%) vs 52/252 (20,6%);
- ≥ 1 ciężkie AE związane z leczeniem, n/N (%): 29/248 (11,7%) vs 29/252 (11,5%);
- AE prowadzące do zgonu, n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 2/252 (0,8%);
- AE prowadzące do wycofania leku stosowanego w badaniu, n/N (%): 22/248 (8,9%) vs 32/252 (12,7%);
- AE prowadzące do wycofania terapii anty-HER2, n/N (%): 12/248 (4,8%) vs 15/252 (6,0%);
- AE prowadzące do wycofania leku cytotoksycznego, n/N (%): 14/248 (5,6%) vs 23/252 (9,1%);
- ≥ 1 kardiologiczne AE, n/N (%): 52/248 (21,0%) vs 65/252 (25,8%);
- ≥ 1 kardiologiczne AE w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 3/248 (1,2%) vs 12/252 (4,8%);
- Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości, n/N (%): 3/248 (1,2%) vs 3/252 (1,2%);
- Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 1/252 (0,4%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, n/N (%): 54/248 (21,8%) vs 39/252 (15,5%);
- Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania, w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 3/252 (1,2%);
- Ciężka wysypka/reakcja skórna, n/N (%): 1/248 (0,4%) vs 0/252 (0,0%);
- Ciężka wysypka/reakcja skórna w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0 vs 0;
- Biegunka, n/N (%): 153/248 (61,7%) vs 149/252 (59,1%);
- Biegunka w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 16/248 (6,5%) vs 13/252 (5,2%);
- Śródmiąższowa choroba płuc, n/N (%): 5/248 (2,0%) vs 3/252 (1,2%);
- Śródmiąższowa choroba płuc w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 0/252 (0,0%);
- Neutropenia/gorączka neutropeniczna, n/N (%): 123/248 (49,6%) vs 142/252 (56,3%);
- Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 82/248 (33,1%) vs 92/252 (36,5%);
- Ciężkie zapalenie błony śluzowej, n/N (%): 3/248 (1,2%) vs 3/252 (1,2%);
- Ciężkie zapalenie błony śluzowej w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 3/252 (1,2%);
- AEs związane z ciążą lub noworodkiem, n/N (%): 0 vs 0;
- Reakcja systemowa związana z wlewem lub wstrzyknięciem, związane z leczeniem anty-HER2, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2 1/248 (0,4%) vs 28/252 (11,1%);
- Reakcja systemowa związana z wlewem lub wstrzyknięciem, związane z leczeniem anty-HER2, które wystąpiły w okresie 24 godzin od podania leczenia anty-HER2, w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 2/252 (0,8%);
- Reakcja w miejscu wkłucia, n/N (%): 37/248 (14,9%) vs 1/252 (0,4%);
- Reakcja w miejscu wkłucia w stopniu ≥ 3 , n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 0/252 (0,0%).

Bezpieczeństwo – adiuwant (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 2/248 (0,8%) vs 1/252 (0,4%);
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 8/248 (3,2%) vs 15/252 (6,0%).

Bezpieczeństwo – obserwacja po zakończeniu leczenia (SC-FDC-PH vs IV-P+H)

- I-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 0/248 (0,0%) vs 1/252 (0,4%);
- II-rzędowe zdarzenie kardiologiczne, n/N (%): 10/248 (4,0%) vs 15/252 (6,0%).

Uwagi

- Opublikowane wyniki obejmują:
 - *Tan 2021*: ocenę farmakokinetyki, dokonaną po podaniu leków anty-HER2 w 7 cyklu leczenia systemowego (analiza główna) oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle terapii anty-HER2) i operacyjnego przez wszystkie pacjentki (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 4 lipca 2019 r.);

FeDeriCa [NCT03493854, EudraCT 2017-004897-32] (publikacje pełnotekstowe: *Tan 2021, Wang 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *Jackisch 2024, Im 2021*; dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT03493854, EU-CTR 2017-004897-32*)

- *Wang 2021*: pogłębioną analizę farmakokinetyczną, w tym eksploracyjną analizę zależności skuteczności i bezpieczeństwa od stopnia ekspozycji na lek (ang. *exposure-response analysis*); parametry farmakokinetyczne wyznaczano po podaniu leków anty-HER2 w 7 cyklu leczenia systemowego, a skuteczność i bezpieczeństwo – po ukończeniu leczenia neoadiuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle terapii anty-HER2) i operacyjnego przez wszystkie pacjentki;
- *Im 2021* (doniesienie konferencyjne): zaktualizowaną ocenę bezpieczeństwa (+12 mies. względem analizy głównej) leczenia neoadiuwantowego, adiuwantowego i ogółem (*updated descriptive safety data*; data odcięcia danych do analizy: 10 lipca 2020 r.);
- *Jackisch 2024* (doniesienie konferencyjne) i dane z rejestrów badań klinicznych (*EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*): wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa całości przeprowadzonego leczenia, po upływie 3 lat od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji: 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H), z uwzględnieniem dodatkowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (*long-term, final analysis*; data odcięcia danych do analizy: 2 czerwca 2023 r.); jest to analiza końcowa badania (badanie ukończone);
- *Swain 2023*: dodatkowe dane z analizy reakcji anafilaksji i nadwrażliwości.
- Protokół badania i plan analizy statystycznej został udostępniony w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: *NCT03493854*.
- Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT, obejmującej wszystkie pacjentki poddane procedurze randomizacji.
- Główna analiza farmakokinetyczna została przeprowadzona w populacji wszystkich włączonych chorych, którzy spełnili określone protokołem kryteria analizy farmakokinetycznej – wykluczano pacjentki, w przypadku których stwierdzono: brak próbki do oceny C_{trough} w cyklu 7 (przed 8 dawką), pobranie wspomnianej próbki o ≥ 2 dni za wcześnie lub za późno w stosunku do zaplanowanego dnia pobrania, tj. dnia 21 (próbka pobrana przed dniem 19 lub po dniu 23), podanie dawki różniącej się od zaplanowanej o $>20\%$ w ramach 3 cykli (od cyklu 5), opóźnienie podania dawki o >7 dni, podanie leku we wstrzyknięciu podskórnym w inną okolicę ciała niż udo, próbki pobrane przed 8 lub po 8 dawce zostały pobrane w sytuacji zamiany interwencji na podanie dożylnie lub wystąpił błąd testu, który mógł mieć wpływ na wynik pomiaru C_{trough} .
- Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentek, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku, tj. chemioterapii, leków Perjeta lub Herceptin IV lub Herceptin SC lub produktu złożonego SC-FDC-PH.

* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

14.9.1.2 Badanie PHranceSCa

Tabela 115. Charakterystyka badania PHranceSCa.

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w schemacie <i>cross-over</i> .		
Zaślepienie	Nie		
Skala Jadad	3/5 (R: 2, B: 0, W: 1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	39 (16 krajów)	Sponsor	F Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	Okres leczenia (faza <i>cross-over</i> : 6 cykli leczenia adiuwantowego + faza kontynuacji leczenia adiuwantowego – do 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą <i>cross-over</i>) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki).		

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

Oszacowanie wielkości próby	Odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PH względem IV-P+H] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PH, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych, które nie udzielą odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania min. 140 pacjentek.
Analiza statystyczna	- Stosowano wyłącznie statystyki opisowe. - Wynik oceny I-rzędowego punktu końcowego badania (odsetek chorych deklarujących preferencję postaci SC-FDC-PH w odpowiedzi na pyt. 1 kwestionariusza PPQ) wyrażono jako liczbę i odsetek pacjentek, z 95% CI (dwumianowy przedział ufności dla proporcji, wyznaczony metodą Cloppera-Pearsona). - Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia oceniano wyłącznie dla ramion badania wyznaczonych kolejnością terapii w fazie <i>cross-over</i> oraz dla całej populacji badania (brak możliwości porównania terapii SC-FDC-PH vs IV-P+H) i analizowano metodą Kaplana-Meiera; szacowano proporcje pacjentów wolnych od zdarzeń w wyznaczonych punktach czasowych obserwacji.
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - odsetek chorych wskazujących SC-FDC-PH jako terapię preferowaną odpowiedzi na pytanie 1 kwestionariusza PPQ. Drugorzędowe punkty końcowe: - określenie siły i przyczyn preferencji wobec terapii wskazanej w odp. na pyt. 1 kwestionariusza PPQ (pytania 2 i 3 PPQ); - wybór terapii do kontynuacji leczenia adiuwantowego; - wpływ drogi podania na jakość życia (kwestionariusz TASQ); - ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ); - wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i>); - przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS – ang. <i>invasive disease-free survival</i>); - iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu; - przeżycie bez wznowy odległej (DDFS – ang. <i>distant disease-free survival</i>) [punkt końcowy w analizie własnej raportowany jako DRFI, z uwagi na identyczną definicję do DRFI w badaniu FeDe-riCa]; - przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>); - bezpieczeństwo.

Interwencja i komparatory

Leczenie anty-HER2 adiuwantowe (wcześniej – poza protokołem, tj. przed włączeniem do badania: neoadiuwant pertuzumab + trastuzumab + CTH oraz radykalne leczenie chirurgiczne), dwoma postaciami postaci terapii pertuzumab + trastuzumab:

- Interwencja (okres leczenia SC-FDC-PH w randomizowanej fazie *cross-over*: 3 cykle):** terapia prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego (FDC – ang. *Fixed-Dose Combination*) do wstrzyknięć podskórnych; dawkowanie (pertuzumab/trastuzumab): 1200/600 mg – dawka nasycająca [jeśli wymagana], 600/600 mg – dawki podtrzymujące, co 3 tygodnie (q3w), tj. w cyklach liczących 21 dni.
- Kontrola (okres leczenia IV-P+H w randomizowanej fazie *cross-over*: 3 cykle):** terapia prowadzona z zastosowaniem odrębnych preparatów do wlewów dożylnych; dawkowanie (pertuzumab + trastuzumab): 840 mg + 8 mg/kg – dawka nasycająca [jeśli wymagana] i 420 mg + 6 mg/kg – dawki podtrzymujące.

Dawka nasycająca trastuzumabu, pertuzumabu lub produktu złożonego zawierającego te leki powinna zostać ponownie podana (ang. *re-loading dose*), jeżeli odstęp czasowy pomiędzy poprzednią a kolejną dawką wynosił ≥ 6 tygodni.

Leczenie anty-HER2 w fazie *cross-over* badania stosowano w sekwencji zgodnej z wynikiem randomizacji do grup:

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- Grupa A: IV-P+H (cykl 1-3) → SC-FDC-PH (cykl 4-6);
- Grupa B: SC-FDC-PH (cykl 1-3) → IV-P+H (cykl 4-6).

Faza kontynuacji leczenia: pozostałe cykle leczenia adiuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadiuwantowym i fazą *cross-over*), podawano zgodnie z wyborem pacjentki, w postaci SC-FDC-PH lub IV-P+H. W przypadku wystąpienia nietolerancji postaci terapii wybranej przez pacjentkę do kontynuacji możliwa była zmiana na drugą z postaci, pod warunkiem otrzymania przez badacza zgody monitora badania.

Chemioterapia: standardowa neoadiuwantowa CTH, zakończona przed włączeniem do badania.

Leczenie chirurgiczne: Standardowe leczenie chirurgiczne z założeniem doszczętnym, przeprowadzone przed włączeniem do badania.

Inne terapie raka piersi: pooperacyjnie dozwolone było stosowanie hormonoterapii i/lub radioterapii, odpowiednio do wskazań.

Inne terapie – dozwolone: antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H_1 i H_2 , określone leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego, leki o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym, krótkodziałające kortykosteroidy (w celu zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z wlewem), standardowe terapie stosowane w leczeniu chorób współistniejących i/lub powikłań leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego, dowolne leki stosowane wyłącznie jako leczenie wspomagające (np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, przeciwdepresyjne) – wg decyzji lekarza-badacza, przetoczenie krwi – wg decyzji lekarza-badacza, analogi GnRH (stosowane w celu zachowania płodności), witaminy i suplementy mineralne, leki modyfikujące metabolizm kostny (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami i/lub wytycznymi klinicznymi obowiązującymi w danym regionie), inne – nieuwzględnione w wykazie terapii niedozwolonych

Inne terapie – niedozwolone: terapie/leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; inne terapie onkologiczne (z wyjątkiem dozwolonych: adiuwantowej HT i RTH oraz leczenia modyfikującego metabolizm kostny); regularne leczenie systemowymi steroidami (z wyłączeniem krótkodziałających – jak określono w wykazie terapii dozwolonych, w dawce dziennej nie przekraczającej 20 mg deksametazonu (lub równoważnika) przez >7 dni); antykoncepcja hormonalna (z wyłączeniem wewnątrzmacicznej wkładki miedzianej, zaimplantowanej przed przystąpieniem do badania); hormonalna terapia zastępcza; czynniki pobudzające erytropoezę; produkty ziołowe stosowane w celu leczenia raka; miejscowo stosowane estrogeny (w tym dopochwowe), octan megestrol i wybiórcze modulatory ER stosowane w celu profilaktycznym (w okresie leczenia adiuwantowego, w przypadku kobiet po menopauzie, doświadczających znaczącego dyskomfortu ze strony pochwy, związanego ze stosowaniem terapii anty-estrogenowej, można było rozważyć okresowe stosowanie miejscowo estrogenów w niskiej dawce, w przypadku nieskuteczności metod dostępnych bez recepty).

Terapie wspomagające i stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych: zgodnie z miejscową praktyką i decyzją lekarza-badacza.

Postępowanie w przypadku toksyczności:

- **Leczenie anty-HER2:** zmiana dawek niedozwolona (z wyjątkiem modyfikacji dawki trastuzumabu IV w przypadku zmiany masy ciała); dozwolone opóźnienie podania dawki dozwolone o maksymalnie 6 tyg. (do 9 tyg. odstępu pomiędzy dawkami); wstrzymanie terapii na okres >2 cykli (z powodu toksyczności) powodowało wykluczenie z badania (o ile wznowienie leczenia nie zostało zaakceptowane przez monitora klinicznego badania); w przypadku wstrzymania leczenia z powodów innych niż toksyczność akceptowalny okres wstrzymania leczenia był ustalany przez badacza i monitora badania; pacjentki wycofane z badania kontynuowały leczenie poza badaniem, wg wskazań klinicznych i decyzji lekarza-badacza i rozpoczynały udział w fazie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu.

Populacja

Kryteria włączenia

- kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat
- rozpoznanie inwazyjnego raka piersi (potwierdzonego histologicznie), HER2-dodatniego (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 ≥ 2 , ocena lokalna)
- rak piersi zapalny, miejscowo-zaawansowany lub wczesny
- ukończenie leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem (w leczeniu neoadiuwantowym dopuszczalne było wyłącznie stosowanie oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab – Perjeta i trastuzumab – Herceptin IV lub Herceptin SC; nie było dozwolone

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

stosowanie produktów biopodobnych; liczba cykli leczenia anty-HER2 podawana w okresie przedoperacyjnym nie była określona protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki) oraz chemioterapii neoadiuwantowej (schemat chemioterapii neoadiuwantowej nie był określony protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki), a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adiuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego

- znany stan receptorów hormonalnych (ocena lokalna, stan „dodatni” – ER-dodatni lub PgR-dodatni albo „ujemny” – ER-ujemny i PgR-ujemny)
- ECOG 0 lub 1
- brak dowodów występowania nowotworu resztkowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego po leczeniu chirurgicznym (w przypadku klinicznego podejrzenia przerzutów wymagano wykluczenia ich występowania badaniem radiologicznym, wg lokalnej praktyki)
- stan zagojenia rany po leczeniu chirurgicznym raka piersi odpowiedni do rozpoczęcia systemowego leczenia adiuwantowego w okresie ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadiuwantowego
- brak planu podawania chemioterapii adiuwantowej (nie dotyczy hormonoterapii)
- LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA
- brak dużej procedury chirurgicznej niezwiązanej z rakiem piersi w okresie 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywanej potrzeby przeprowadzenia takiej procedury w czasie trwania badania

Kryteria wykluczenia	▪ rak piersi przerzutowy (stadium IV) ▪ wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi, z wyjątkiem neoadiuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi ▪ ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi ▪ komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie ▪ upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita $>1,25 \times \text{GgN}$ [u chorych z zespołem Gilberta dopuszczano poziom do $2 \times \text{GgN}$], AST i/lub ALT $>1,25 \times \text{GgN}$, albuminy $<25 \text{ g/l}$), nerek (kreatynina $>1,5 \times \text{GgN}$) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytki $<100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobina $<9 \text{ g/dl}$) ▪ inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie (w okresie 5 lat do włączenia do badania), z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków <i>in situ</i>, lub raka macicy w stadium I ▪ ciąża lub karmienie piersią				
Charakterystyka populacji (ITT)	Wiek [lata], średnia (SD)	Masa ciała [kg], średnia (SD)	Rasa biała, n (%)	Ujemny stan receptorów hormonalnych, n (%)	Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadiuwantowe: pCR, n (%)
IV-P+H $\rightarrow$ SC-FDC-PH (N = 80)	49,4 (11,6)	67,36 (12,08)	62 (77,5%)	27 (33,8%)	52 (65,0%)
SC-FDC-PH $\rightarrow$ IV-P+H (N = 80)	48,2 (12,1)	70,21 (14,15)	67 (83,8%)	29 (36,3%)	50 (62,5%)
Wyjściowe różnice między grupami	Pacjentki, które fazę <i>cross-over</i> rozpoczynały od leczenia IV-P+H (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adiuwantowe od terapii SC-FDC-PH (grupa B), z wyjątkiem niższych w grupie A vs B odsetków chorych rasy białej i chorych, które otrzymały przedoperacyjnie <4 cykli leczenia anty-HER2 (odpowiednio 77,5% vs 84% oraz 6,3% vs				

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

12,5%). Odsetek chorych, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadiuwantowym był w obu grupach zbliżony.

Przebieg chorych, n (%)	Analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021</i>)			
	Randomizacja, rozpoczęcie leczenia (populacja ITT)	Ukończenie fazy randomizowanej (<i>cross-over</i> ; cykle 1–6)	Ukończenie fazy kontynuacji leczenia (cykle 7–18)	Ukończenie okresu obserwacji po leczeniu (do 3 lat)
IV-P+H →SC-FDC-PH	80 (100%)	80 (100%)	34 (42,5%)	0 (0%)
SC-FDC-PH →IV-P+H	80 (100%)	80 (100%)	36 (45,0%)	0 (0%)
Analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30</i>)				
	Ukończenie fazy kontynuacji leczenia (cykle 7–18)	Ukończenie okresu obserwacji po leczeniu (≥3 lata)	Ukończenie udziału w badaniu (obserwacja kompletna)	Utrata z obserwacji
IV-P+H →SC-FDC-PH	78 (97,5%*)	73 (91,3%*)	73 (91,3%*)	2 (2,5%*)
SC-FDC-PH →IV-P+H	77 (96,3%*)	75 (93,8%*)	75 (93,8%*)	1 (1,3%*)
Wyniki				

ANALIZA GŁÓWNA – FAZA CROSS-OVER, FAZA KONTYNUACJI WG. PREFERENCJI PACJENTKI (*O'Shaughnessy 2021, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (wyniki w całej badanej próbie, faza *cross-over*)

- PPQ 1: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?” – postać SC, postać IV, brak preferencji; n*/N (%): 136/160 (85,0%) [78,51; 90,15], 22/160 (13,8%) [0,000000; 999999], 2/160 (1,3%) [0,000000; 999999];
- PPQ 2: Określenie siły preferencji wobec drogi podania wskazanej jako preferowana w pytaniu 1; n*/N (%):
 - postać SC preferowana bardzo silnie + dość silnie: 92/136 (67,6%) + 34/136 (25,0%);
 - postać IV preferowana bardzo silnie + dość silnie: 12/22 (54,5%) + 2/22 (9,1%);
- PPQ 3: Wskazanie dwóch głównych przyczyn wyrażonej w pyt. 1 preferencji wobec drogi podania – 2 najczęściej wskazywane odpowiedzi; n*/N (%):
 - preferowania postać SC: krótszy czas przebywania w ośrodku [119/282 (42,2%)], większy komfort w czasie podawania leku [73/282 (25,9%)];
 - preferowania postać IV: większy komfort w czasie podawania leku [14/42 (33,3%)], mniejszy ból w miejscu podania [11/42 (26,2%)];
- wybór terapii do kontynuacji leczenia adiuwantowego po fazie *cross-over* – podanie SC, podanie IV; n*/N (%): 86,9%, 13,1%;
- wpływ drogi podania na jakość życia (TASQ 1–8 i 12) – SC-FDC-PH vs IV-P+H; średnia (SD) [n = 160]:
 - zadowolenie z leczenia: 87,7 (17,5) vs 64,3 (23,6);
 - wpływ na funkcjonowanie fizyczne: 81,3 (15,4) vs 86,5 (14,8);
 - wpływ na funkcjonowanie psychiczne: 4,6 (0,7) vs 3,8 (1,2);
 - wpływ na aktywności życia codziennego: 3,9 (1,0) vs 2,3 (0,9);
 - komfort leczenia: 90,0 (13,8) vs 56,8 (26,0);
- TASQ 1: „Jak bardzo zadowolona lub niezadowolona jest Pani z wlewu dożylnego [TASQ-IV] / wstrzyknięcia podskórnego [TASQ-SC]?” – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - bardzo zadowolona: 41/160 (25,6%) vs 92/160 (57,5%);

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- o zadowolona: 67/160 (41,9%) vs 49/160 (30,6%);
- TASQ 5: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy czuły się ograniczone podczas podania leku – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - o zupełnie nie: 114/160 (71,3%) vs 55/160 (34,4%)
 - o trochę tak: 3/160 (1,9%) vs 29/160 (18,1%)
 - o dość ograniczona: 5/160 (3,1%) vs 19/160 (11,9%)
- TASQ 8: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy w związku z podaniem leku tracą lub zyskują czas na inne sprawy – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - o Tracę dużo czasu: 1/160 (0,6%) vs 34/160 (21,3%)
 - o Tracę trochę czasu: 13/160 (8,1%) vs 63/160 (39,4%)
 - o Zyskuję trochę czasu: 42/160 (26,3%) vs 3/160 (1,9%)
 - o Zyskuję dużo czasu: 55/160 (34,4%) vs 4/160 (2,5%)
- TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - o „Tak, miałam wystarczająco dużo czasu”: 144/160 (90,0%) vs 132/160 (82,5%);
- TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - o tak: 21/160 (13,1%) vs 32/160 (20,0%);
 - o nie: 136/160 (85,0%) vs 127/160 (79,4%);
- TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego – SC-FDC-PH vs IV-P+H; n*/N (%):
 - o podanie IV: 15/160 (9,4%) vs 19/160 (11,9%);
 - o podanie SC: 132/160 (82,5%) vs 113/160 (70,6%).
- wpływ drogi podania na jakość życia związaną ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*): brak danych liczbowych (wykres); wg autorów publikacji średnie zmiany były minimalne i porównywalne pomiędzy porównywanymi interwencjami

Ocena drogi podania z perspektywy personelu medycznego (HCPQ)

- Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego, ocena w każdym cyklu fazy *cross-over* (1–6) – SC-FDC-PH vs IV-P+H; zakres median [min.]:
 - o czas zakładania dostępu żylnego (jeśli wymagane było założenie nowego dostępu): nd. vs 3–42;
 - o czas podawania leków: 7-8 vs 60–150;
 - o czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym: 33–50 vs 130–300;
 - o czas przygotowywania leków do podania (w pokoju przygotowywania leków): 5,0 vs 15,0–20,0;
- „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:” [gabinet zabiegowy] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n*/N (%):
 - o „pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PH poza pokojem wlewów”: 34/159 (21,4%) + 36/159 (22,6%);
 - o „droga podania SC-FDC-PH pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia”: 45/159 (28,3%) + 72/159 (45,3%);
 - o „więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów”: 48/159 (30,2%) + 59/159 (37,1%);
 - o „kolejka oczekujących na leczenie IV-P+H w pokoju wlewów uległaby skróceniu”: 44/159 (27,7%) + 56/159 (35,2%);
 - o „zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala”: 24/159 (15,1%) + 31/159 (19,5%);
 - o „czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający”: 51/159 (32,1%) + 62/159 (39,0%);
 - o „personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój”: 34/159 (21,4%) + 50/159 (31,4%);

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- o „personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P”: 32/159 (20,1%) + 48/159 (30,2%);
- o „pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku”: 40/159 (25,2%) + 96/159 (60,4%);
- o „podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PH jest preferowane przez pacjentki”: 39/159 (24,5%) + 80/159 (50,3%);
- „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+H zostały zamienione na podania SC-FDC-PH:” [pokój przygotowywania leków] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n*/N (%):
 - o „zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece”: 46/160 (28,8%) + 81/160 (50,6%);
 - o „czynności związane z podawaniem SC-FDC-PH zajmowałyby mniej czasu”: 29/160 (18,1%) + 74/160 (46,3%);
 - o „postać SC-FDC-PH daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami”: 42/160 (26,3%) + 78/160 (48,8%);
 - o „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu”: 37/160 (23,1%) + 90/160 (56,3%);
 - o „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PH możliwe będzie ograniczenie marnowania leków”: 35/160 (21,9%) + 88/160 (55,0%);
 - o „dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PH będzie wymagało mniej miejsca w aptece”: 39/160 (24,4%) + 77/160 (48,1%);
 - o „ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu”: 50/160 (31,3%) + 78/160 (48,8%);
- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:” [gabinet zabiegowy] – odp. „SC-FDC-PH”, „IV-P+H”; n*/N (%):
 - o najwygodniejsza dla pacjentki: 138/159 (86,8%), 6/159 (3,8%);
 - o najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku: 126/159 (79,2%), 4/159 (2,5%);
 - o zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania: 152/159 (95,6%), 0/159 (0%);
 - o w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów: 137/159 (86,2%), 1/159 (0,6%);
 - o preferowana przez pacjentki: 123/159 (77,4%), 10/159 (6,3%);
- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:” [pokój przygotowywania leków] – odp. „SC-FDC-PH”, „IV-P+H”; n*/N (%):
 - o zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku): 140/160 (87,5%), 1/160 (0,6%);
 - o wymagała najmniejszego zużycia zasobów w związku z przygotowaniem i podaniem leku, np. krótszy czas pracy pielęgniarki, niższe koszty placówki, wyposażenia, itp.: 139/160 (86,9%), 0/160 (0%);
- „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PH swoim pacjentkom?”; n*/N (%):
 - o zawsze: 107/159 (67,3%);
 - o czasami: 48/159 (30,2%).

Bezpieczeństwo – faza *cross-over* (SC-FDC-PH vs IV-P+H), n/N (%*):

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE): 120/160 (75,0%) vs 113/160 (70,6%);
- AEs prowadzące do zgonu: 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5: 4/160 (2,5%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥ 1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem: 1/160 (0,6%) vs 1/160 (0,6%);
- AEs kardiologiczne (w tym spadek LVEF): 5/160 (3,1%) vs 3/160 (1,9%);
- ≥ 1 ciężkie AE: 2/160 (1,3%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥ 1 AE o podejrzanym związku z leczeniem: 58/160 (36,3%) vs 30/160 (18,8%);
- Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości: 3/160 (1,9%) vs 0/160 (0,0%);

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- Reakcje związane z podaniem (ARR) ogółem: 38/160 (23,8%) vs 9/160 (5,6%);
- Reakcje związane z podaniem (ARR) w stopniu ≥ 3 : 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- Zaburzenia czynności serca ogółem: 4/160 (2,5%) vs 5/160 (3,1%);
- Zaburzenia czynności serca w stopniu ≥ 3 : 0/160 (0,0%) vs 1/160 (0,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) ogółem: 11/160 (6,9%) vs 25/160 (15,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) w stopniu ≥ 3 : 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 36/160 (22,5%) vs 1/160 (0,6%);
- Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 3/160 (1,9%) vs 6/160 (3,8%);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu: 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥ 1 nieciężkie AE (występujące u $\geq 5\%$ pacjentek w badaniu): 77/160 (48,1%) vs 57/160 (35,6%);
- Nieciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 36/160 (22,5%) vs 0/160 (0,0%).

ANALIZA DŁUGOTERMINOWA (*O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

Skuteczność – adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia (IV-P+H $\rightarrow$ SC-FDC-PH / SC-FDC-PH $\rightarrow$ IV-P+H / cała populacja), n/N (%) ze zdarzeniem; 3 lata bez zdarzenia (95% CI):

- iDFS: 6 (7,5%) / 5 (6,3%) / 11 (6,9%); 92,32% (86,41%; 98,23%) / 96,03% (91,63%; 100%) / 94,17% (90,47%; 97,87%);
- iDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu: 7 (8,8%) / 5 (6,3%) / 12 (7,5%); 91,05% (84,72%; 97,38%) / 96,03% (91,63%; 100%) / 93,53% (89,65%; 97,41%);
- DRFI: 5 (6,3%) / 4 (5,0%) / 9 (5,6%); 93,58% (88,14%; 99,03%) / 96,03% (91,63%; 100%) / 94,80% (91,30%; 98,31%);
- OS: 2 (2,5%) / 0 (0,0%) / 2 (1,3%); 97,44% (93,93%; 100%) / 100% (100%; 100%) / 98,71% (96,92%; 100%).

Bezpieczeństwo – faza kontynuacji leczenia (adiuwantowego) (SC-FDC-PH vs IV-P+H); n/N (%):

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE): 92 (66,7%) vs 14 (66,7%);
- ≥ 1 AE w stopniu ≥ 3 : 7 (5,1%) vs 2 (9,5%);
- ≥ 1 AE związane z leczeniem w stopniu ≥ 3 : 0 vs 0;
- AE prowadzące do zgonu: 0 vs 0;
- ≥ 1 ciężkie AE: 4 (2,9%) vs 0;
- ≥ 1 AE kardiologiczne: 1 (0,7%) vs 1 (4,8%);
- ≥ 1 AE kardiologiczne w stopniu ≥ 3 : 0 vs 0;
- Biegunka w stopniu ≥ 3 : 0 vs 0;
- Wysypka/reakcje skórne: 0 vs 0;
- Zapalenie błony śluzowej: 0 vs 0;
- Zdarzenia płucne związane z podaniem: 13 (9,4%*) vs 5 (23,8%*);
- Zdarzenia płucne związane z podaniem w stopniu ≥ 3 : 0 vs 0;
- AEs związane z ciążą lub noworodkiem: 0 vs 0;
- Śródmiąższowa choroba płuc: 1 (0,7%*) vs 0;
- Śródmiąższowa choroba płuc w stopniu 3-5: 0 vs 0;
- Neutropenia/gorączka neutropeniczna: 5 (3,6%*) vs 1 (4,8%*);
- Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu 3-5: 1 vs 0;
- Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości: 2 (1,4%) vs 0;
- Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu 3-5: 0 vs 0;
- Reakcja związana z podaniem: 16 (11,6%) vs 1 (4,8%);
 - w miejscu wkłucia: 13 (9,4%) vs 0;
 - systemowa, związana z wstrzyknięciem: 2 (1,4%) vs 0;
 - systemowa, związana z wlewem: 0 vs 1 (4,8%);

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- o w stopniu 3-5: 0 vs 0;
- ≥1 AE prowadzące do wstrzymania dawki: 8 (5,8%) vs 1 (4,8%);
- ≥1 AE prowadzące do wycofania leczenia: 0 vs 1 (4,8%).

Uwagi

- Opublikowane wyniki, które zostały wyekstrahowane do analizy własnej, obejmują:
 - o *O'Shaughnessy 2021* i dane z rejestrów badań klinicznych (*EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*): wyniki analizy głównej, wykonanej po ukończeniu leczenia w fazie *cross-over* przez ostatnią pacjentkę, obejmującej etap porównawczy (faza *cross-over*) i etap kontynuacji leczenia (*primary analysis*; data odcięcia danych do analizy: 24 lutego 2020 r.);
 - o *O'Shaughnessy 2023* (doniesienie konferencyjne) i dane z rejestrów badań klinicznych (*EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*): wyniki długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzonej po upływie 3 lat od randomizacji ostatniej pacjentki, z uwzględnieniem dodatkowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (*long-term analysis*; data odcięcia: 12 października 2022 r.).
- Protokół badania i plan analizy statystycznej został udostępniony w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: *NCT03674112*.
- Do analizy własnej nie ekstrahowano wyników analizy śródkresowej, przeprowadzonej w celu dostarczenia danych do FDA w toku procedury rejestracyjnej; analiza śródkresowa była predefiniowana protokołem i została przeprowadzona w podgrupie pierwszych 118 pacjentek poddanych randomizacji; data odcięcia danych do analizy: 19 sierpnia 2019 r. (źródło: *O'Shaughnessy 2020a* – praca wykluczona z analizy, z uwagi na dostępność wyników późniejszych analiz, przeprowadzonych w całej populacji badania).
- Ocena drogi podania została przeprowadzona wg reguły ITT z modyfikacją – ocenę punktów końcowych wymagających wypełnienia kwestionariuszy przeprowadzono w populacji chorych, które otrzymały po co najmniej 1 dawce SC-FDC-PH i IV-P+H w fazie *cross-over* i odpowiedziały na co najmniej 1 pytanie kwestionariusza, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji; ocena w fazie porównawczej: po ukończeniu 6 cykli fazy *cross-over* (PPQ i wybór postaci leczenia do kontynuacji); po ukończeniu każdego z dwóch etapów fazy *cross-over*, tj. przed i po skrzyżowaniu grup (TASQ, HCPQ) lub po każdym cyklu leczenia w fazie *cross-over* (HCPQ – ocena czasochłonności procesu leczenia).
- Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie z otrzymanym leczeniem; ocena w trakcie całego okresu leczenia (faza *cross-over* i faza kontynuacji leczenia adiuwantowego).
- Z uwagi na zastosowany schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PH versus IV-P+H pod względem wyników długoterminowych ocenionych w badaniu, tj. OS, iDFS, DRFI (z uwagi na brak możliwości przypisania zdarzeń odnotowanych po zakończeniu krótkotrwałej fazy *cross-over* do określonej interwencji), nie było możliwe. Wyniki te podano w podziale na ramiona badania wyznaczone wylosowaną sekwencją terapii zastosowaną w fazie *cross-over* (IV-P+H→SC-FDC-PH lub SC-FDC-PH→IV-P+H) oraz na całą populację badania.
- W dniu odcięcia do analizy długoterminowej dane z badania PHranceSCa nie były jeszcze „dojrzałe” (dotyczy to jednak wyników typu czas-do-zdarzenia, na podstawie których nie jest możliwe uzyskanie danych porównawczych z fazy *cross-over*).

* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

14.9.2 Badania obserwacyjne

14.9.2.1 Badanie *Harding 2024*

Tabela 116. Charakterystyka badania *Harding 2024*.

<i>Harding 2024</i> (publikacje pełnotekstowe: <i>Harding 2024</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, z sekwencyjnym porównaniem terapii (zmiana z wcześniej stosowanej terapii na nową) w pojedynczej kohorcie.

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Harding 2024 (publikacje pełnotekstowe: Harding 2024)

Zaślepienie	Nie		
Skala NOS dla badań kohortowych	8/9 (D: 4/4; P: 1/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania: Walia)	Sponsor	Roche Pharmaceuticals [wsparcie finansowe dotyczyło wyłącznie opracowania manuskryptu do publikacji (grant), samo badanie nie było finansowane z zewnętrznych źródeł]
Okres obserwacji	Od 1 podania do 6 miesięcy, w zależności od punktu końcowego		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy testów statystycznych, nie zaplanowano analizy statystycznej wyników).		
Analiza statystyczna	Nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników		
Punkty końcowe	▪ Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy unit</i>): ○ rezerwowany czas na podanie terapii pertuzumabem z trastuzumabem ○ czas aseptycznego przygotowania leku ○ czas zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium ○ przekroczenie maksymalnej przepustowości oddziału ▪ Działania niepożądane		
Interwencja i komparatory			
Do badania włączono chore na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujące terapię pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (Ontruzant®) w trakcie trwania projektu przejścia na produkt SC-FDC-PH w ośrodku prowadzącym badanie. U wszystkich analizowanych pacjentek stosowano najpierw terapię pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (IV-P+H), a następnie kontynuowano terapię produktem leczniczym Phesgo® (SC-FDC-PH), do ukończenia zaplanowanej liczby cykli. Porównywano fazę leczenia SC-FDC-PH do etapu leczenia IV-P+H.			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Chore na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujące terapię pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (Ontruzant®) w trakcie trwania projektu przejścia na produkt SC-FDC-PH w ośrodku prowadzącym badanie (02.2021–05.2021; okres przejścia wszystkich pacjentek na SC-FDC-PH: 01.04.2021–01.05.2021) ▪ W przypadku pacjentek otrzymujących terapię wczesnego raka piersi wymagano, aby ≥3 cykle terapii pozostało do jej ukończenia		
Kryteria wykluczenia	–		
Charakterystyka populacji	Wiek [lata], zakres	Kobiety, n (%)	
IV-P+H→SC-FDC-PH (N = 96)	28–97	96 (100%)	
Wyjściowe różnice między grupami	Porównywane terapie były przyjmowane przez te same pacjentki (sekwencja); nie podano informacji dotyczących porównywalności stanu pacjentek w porównywanych fazach leczenia		

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

Harding 2024 (publikacje pełnotekstowe: Harding 2024)

Przebieg chorych, n (%) Zidentyfikowano 97 kandydatek do zmiany postaci leczenia anty-HER2, z czego planowanej zmiany dokonano u 99% (n = 96*) z nich. Jedna pacjentka odmówiła zmiany postaci leków z powodu zbliżania się do końca zaplanowanej terapii anty-HER2 (w leczeniu wczesnego raka piersi).

Wyniki

- ADRs związane ze zmianą drogi podania z IV-P+H na SC-FDC-PH: n = 0
- Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. *Systemic Anti-Cancer Therapy unit*); SC-FDC-PH vs IV-P+H:
 - rezerwowany czas na podanie terapii pertuzumabem z trastuzumabem [godz.] - 1. podanie: 1 vs 5,5
 - rezerwowany czas na podanie terapii pertuzumabem z trastuzumabem [godz.] - kolejne podanie: 0,75 vs 2,5
 - czas aseptycznego przygotowania leku [godz.], 6 mies.: -3062
 - czas zajmowania stanowiska do podawania leków w ambulatorium, 6 mies.: -6764
 - przekroczenie maksymalnej przepustowości oddziału, liczba dni z przekroczeniem / liczba dni pracy oddziału, o >100% („*action level*”): 0/21 vs 9/55
 - przekroczenie maksymalnej przepustowości oddziału, liczba dni z przekroczeniem / liczba dni pracy oddziału, o >90% („*alert level*”): 1/21 vs 10/55

Uwagi

- podana w publikacji charakterystyka badanej kohorty była bardzo ograniczona
- porównywane terapie zastosowano w sekwencji IV-P+H→SC-FDC-PH w całej analizowanej kohorcie, co wynikało z potrzeby przeprowadzenia rzeczywistej zmiany w raportującym ośrodku na produkt umożliwiający podawanie podwójnej blokady anty-HER2 w krótszym czasie; leczenie w sekwencji nie zapewnia kontroli zmian, które mogły zajść np. w zarządzaniu ośrodkiem (jest natomiast wystarczające dla kontroli większości różnic demograficznych i klinicznych pomiędzy pacjentkami)

* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

14.9.2.2 Badanie PHASTER

Tabela 117. Charakterystyka badania PHASTER.

PHASTER (publikacje pełnotekstowe: Munzone 2023)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Przekrojowe badanie obserwacyjne z porównaniem dopasowanych kohort		
Zaślepienie	Nie		
Skala NOS dla badań kohortowych	5/9 (D: 3/4; P: 1/2; W: 1/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	3 (Włochy)	Sponsor	Roche S.p.A
Okres obserwacji	Od 1 podania do roku (średnio 14 cykli leczenia), w zależności od punktu końcowego		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy testów statystycznych, nie zaplanowano analizy statystycznej wyników).		
Analiza statystyczna	Nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: ▪ Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) ▪ Czas pracy personelu medycznego ▪ Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala		

Phesgo®
(pertuzumab/trastuzumab FDC)

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

PHASTER (publikacje pełnotekstowe: Munzone 2023)

- Odzyskiwalna wydajność szpitala
- Koszty pośrednie (społeczne)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Ocena pobytu w szpitalu przez pacjentki
- Preferowana droga podania terapii anty-HER2 (ocena w podgrupie pacjentek leczonych IV-P+H [przed włączeniem do badania] przed SC-FDC-PH)

Interwencja i komparatory

Porównywano 2 równoległe kohorty pacjentek, leczonych:

- produktem leczniczym Phesgo® (SC-FDC-PH)
- pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (IV-P+H)

Grupa kontrolna chorych leczonych IV-P+H została utworzona ze względu na brak refundacji produktu leczniczego Phesgo® we Włoszech w okresie prowadzenia badania i związaną z tym ograniczoną liczbę dostępnych dawek SC-FDC-PH.

Każda z prowadzonych terapii pertuzumabem z trastuzumabem, niezależnie od drogi podania (SC-FDC-PH lub IV-P+H), obejmowała fazę skojarzoną z chemioterapią (pertuzumab z trastuzumabem plus docetaksel, karboplatyna, paklitaksel lub winorelbina), po której następował etap leczenia w monoterapii anty-HER2 (wyłącznie pertuzumab z trastuzumabem).

W leczeniu adiuwantowym pacjentki otrzymywały 4 cykle pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią, a następnie 14 cykli pertuzumabu z trastuzumabem; w leczeniu raka przerzutowego pacjentki otrzymywały 6 cykli leczenia skojarzonego z chemioterapią, a następnie kontynuowały leczenie anty-HER2 bez chemioterapii, do progresji choroby (maksymalnie do 24 cykli). Leczenie w fazie monoterapii anty-HER2 było podawane, niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu, co 3 tygodnie.

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Chore na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego lub zaawansowanego, zakwalifikowane do leczenia pertuzumabem z trastuzumabem w jednym z 3 ośrodków prowadzących badanie, w ramach standardowej praktyki klinicznej ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Brak wcześniejszego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem (chore przed rozpoczęciem leczenia) lub zasadność zmiany drogi podania tej terapii	
Kryteria wykluczenia	—	
Charakterystyka populacji	Wiek 18-65 lat, %	Etap leczenia anty-HER2, n (%)
SC-FDC-PH (N = 28)	79%	leczenie raka przerzutowego: 89% adiuwant: 0% bd.: 11%
IV-P+H (N = 21)	81%	leczenie raka przerzutowego: 53% adiuwant: 33% bd.: 14%
Wyjściowe różnice między grupami	W grupie SC-FDC-PH uwzględniono więcej pacjentek z rakiem przerzutowym (89% vs 53%), niemniej rzeczywista proporcja stadiów zaawansowania w porównywanych grupach jest nieznana, ze względu na znaczną niekompletność danych (11% i 14% chorych na nieznanym etapie leczenia, odpowiednio w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H).	
Przepływ chorych, n (%)	Ogółem leczenie SC-FDC-PH otrzymywały 42 pacjentki, z czego 33 (78,6%*) wypełniły kwestionariusze – 5 (11,9%*) w fazie leczenia skojarzonego z CTH i 28 (66,7%*) w fazie monoterapii anty-HER2; z uwagi na małą liczebność i heterogeniczność podgrupy chorych, które wypełniły kwestionariusze w fazie leczenia skojarzonego ostatecznie wyników tej podgrupy nie uwzględniono w badaniu. Nie podano danych dotyczących przepływu w kohorcie IV-P+H (21 pacjentek wypełniło kwestionariusze).	

PHASTER (publikacje pełnotekstowe: Munzone 2023)**Wyniki**

- Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”), SC-FDC-PH vs IV-P+H, średnia [godziny : minuty]:
 - całkowity czas pobytu w szpitalu: 04:26 vs 05:25; MD = -00:59 (-18%)
 - podanie leków i obserwacja – aktywność: 00:13 vs 01:42; MD = -01:29 (-87%)
 - podanie leków i obserwacja – oczekiwanie: 00:57 vs 01:04
- Czas pracy personelu medycznego, SC-FDC-PH vs IV-P+H, średnia [minuty]:
 - całkowity czas pracy: 51,6 vs 68,9; MD = -17,3 (-25%)
 - podanie leków: 13 vs 25
 - przygotowanie leków: 2 vs 7
- Koszty bezpośrednie z perspektywy szpitala, SC-FDC-PH vs IV-P+H [%]:
 - wszczęcie cewnika naczyniowego: 7% vs 100%
 - szacowane koszty bezpośrednie łącznie [€]: 41,6 vs 167,6; różnica = -125,95
 - odzyskiwalna wydajność szpitala – szacowana liczba dodatkowych terapii możliwych do przeprowadzenia w zaoszczędzonym czasie: 532
- Koszty pośrednie (społeczne), SC-FDC-PH vs IV-P+H [€]:
 - pacjentki: 31 633 vs 36 487; różnica = -4854
 - opiekunowie: 29 950 vs 34 606; różnica = -4656
 - pacjentki + opiekunowie: różnica = -9510
- Ocena pobytu w szpitalu przez pacjentki [w skali od 1 (nieodpowiednie) do 5 (wysoko odpowiednie)], SC-FDC-PH vs IV-P+H, średnia [pkt]:
 - czas oczekiwania pomiędzy działaniami („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym okresy oczekiwania były odpowiednie?”): 2,6 vs 3,1
 - całkowity czas pobytu („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym całkowity czas pobytu uznawałaś za odpowiedni?”): 2,8 vs 3,4
 - poziom organizacji („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym uważałaś poziom organizacji za odpowiedni?”): 3,3 vs 4,1
 - wsparcie od personelu („Czy podczas pobytu na oddziale dziennym uważałaś poziom wsparcia otrzymywanego ze strony personelu medycznego za odpowiedni?”): 4,4 vs 4,8
- Preferencja wobec terapii SC-FDC-PH względem IV-P+H, w podgrupie pacjentek z kohorty SC-FDC-PH leczonych uprzednio postacią IV-P+H [w skali od 1 (brak preferencji postaci SC-FDC-PH) do 5 (bardzo silna preferencja postaci SC-FDC-PH)], średnia [pkt]: 4,6

Uwagi

- grupę kontrolną, składającą się z pacjentek leczonych IV-P+H, dopasowano do chorych leczonych SC-FDC-PH pod względem wieku (≤ 65 lat / > 65 lat) i stanu klinicznego (leczenie adiuwantowe / leczenie raka przerzutowego); niemniej ostatecznie raportowany odsetek chorych z rakiem przerzutowym był wyższy w grupie SC-FDC-PH (odpowiednio 89% i 53% w grupach SC-FDC-PH i IV-P+H)
- podana w publikacji charakterystyka badanej kohorty, ogółem i w podziale na porównywane grupy, była bardzo ograniczona
- w publikacji nie podano informacji dotyczących sposobu alokacji pacjentek do kohort SC-FDC-PH i IV-P+H
- kompletność obserwacji w badaniu była ograniczona (w grupie SC-FDC-PH uwzględniono 67% [28 z 42] wyjściowo włączonych pacjentek; brak informacji o przepływie w grupie kontrolnej)
- z powodu bardzo małej liczby chorych, które wypełniły kwestionariusze na etapie leczenia, w których terapia anty-HER2 jest podawana z chemioterapią (N = 5) oraz heterogeniczność tej podgrupy chorych, ostatecznie wyników tej podgrupy nie uwzględniono w badaniu – przedstawione w publikacji oszacowania odnoszą się generalnie do fazy „monoterapii anty-HER2”

* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

14.10 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKTORE]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja analizy, wyszukiwanie, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań
[REDAKTORE]	wyszukiwanie, opis wyników wyszukiwania, badania z randomizacją (ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, analiza wyników, podsumowanie wyników), badania obserwacyjne (ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, analiza wyników, podsumowanie wyników), dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA i URPL, badania w toku, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo, tabelaryczna charakterystyka włączonych badań, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTORE]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA i URPL, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTORE]	wyszukiwanie, opis wyników wyszukiwania, ocena wiarygodności badań, opis skal i kwestionariuszy, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTORE]	ocena jakości analizy, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane).....	32
Tabela 2. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	33
Tabela 3. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	44
Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa.	46
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa.	48
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	50
Tabela 7. Kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.....	54
Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna prób w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.	56
Tabela 9. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.	60
Tabela 10. Definicja punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PH vs IV-P+H.	64
Tabela 11. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	69
Tabela 12. Odpowiedź kliniczna na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	74
Tabela 13. Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS) SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja chorych poddanych leczeniu operacyjnemu) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	74
Tabela 14. Przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	76
Tabela 15. Przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].	77

Tabela 16. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	78
Tabela 17. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	79
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadiuwant + adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	80
Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adiuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	80
Tabela 20. Profil farmakokinetyczny (C_{trough} , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-21}) pertuzumabu i trastuzumabu w 7 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	81
Tabela 21. Profil farmakokinetyczny (C_{trough}) pertuzumabu i trastuzumabu w 12 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [adiuwant].....	84
Tabela 22. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	85
Tabela 23. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [cała terapia].....	87
Tabela 24. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadiuwant + adiuwant]....	92
Tabela 25. Bezpieczeństwo kardiologiczne SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant], zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [neoadiuwant i adiuwant] i długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [adiuwant i obserwacja po leczeniu].....	94
Tabela 26. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	96
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	96
Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza długoterminowa (<i>EU-CTR 2017-004897-32</i>) [neoadiuwant+adiuwant].....	98
Tabela 29. Reakcje związane z podaniem SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant] i długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [neoadiuwant + adiuwant].....	103

Tabela 30. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	105
Tabela 31. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia żołądka i jelit; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	106
Tabela 32. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	106
Tabela 33. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia układu nerwowego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	107
Tabela 34. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	108
Tabela 35. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	109
Tabela 36. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): badania diagnostyczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	109
Tabela 37. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	110
Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	111
Tabela 39. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	112
Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia naczyniowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	112
Tabela 41. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	113
Tabela 42. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia oka; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	113
Tabela 43. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	114
Tabela 44. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	114
Tabela 45. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	115
Tabela 46. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	115

Tabela 47. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	116
Tabela 48. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	116
Tabela 49. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	117
Tabela 50. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	117
Tabela 51. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 ^A): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	118
Tabela 52. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	118
Tabela 53. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [cała terapia].	122
Tabela 54. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę (<i>C_{trough}</i> w 7 cyklu), skuteczność (pCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej, ITT i <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].	125
Tabela 55. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021</i>) [adiuwant].	127
Tabela 56. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6) – analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021</i>) [adiuwant].	131
Tabela 57. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].	134
Tabela 58. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2023</i> , <i>EU-CTR 2018-002153-30</i>) [adiuwant].	136
Tabela 59. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].	137
Tabela 60. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].	138

Tabela 61. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].	138
Tabela 62. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].	139
Tabela 63. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adiuwant].	140
Tabela 64. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie <i>cross-over</i> i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].	141
Tabela 65. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie <i>cross-over</i> i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021) [adiuwant].	142
Tabela 66. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie <i>cross-over</i> i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adiuwant].	143
Tabela 67. Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].	144
Tabela 68. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].	145
Tabela 69. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adiuwant].	145
Tabela 70. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	146
Tabela 71. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór terapii do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	147
Tabela 72. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].	148

Tabela 73. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].	149
Tabela 74. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adiuwant].	152
Tabela 75. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	155
Tabela 76. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	157
Tabela 77. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	159
Tabela 78. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	160
Tabela 79. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adiuwant].	161
Tabela 80. Charakterystyka badań obserwacyjnych, oceniających SC-FDC-PH w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	164
Tabela 81. Ocena pobytu w szpitalu z perspektywy pacjentek; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.	168
Tabela 82. Koszty pośrednie (społeczne) terapii anty-HER2; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.	169
Tabela 83. Przepustowość oddziału systemowego leczenia przeciwnowotworowego (SACT – ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy unit</i>); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie <i>Harding 2024</i> .	171
Tabela 84. Czas pobytu pacjentki w szpitalu („ścieżka pacjenta”) – czas trwania poszczególnych etapów i łącznie, w horyzoncie pojedynczego podania (ocena w fazie monoterapii anty-HER2); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie PHASTER.	173
Tabela 85. Czas pracy personelu medycznego – czas trwania poszczególnych etapów i łącznie, w horyzoncie pojedynczego podania (ocena w fazie monoterapii anty-HER2); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.	174
Tabela 86. Zużycie cewników naczyniowych w terapii anty-HER2 (uśrednione wyniki z 3 ośrodków); SC-FDC-PH vs IVP+H; badanie PHASTER.	175
Tabela 87. Oszczędności szpitala w przeliczeniu na pojedyncze podanie leczenia anty-HER2 (uśrednione wyniki z 3 ośrodków, oszacowane w fazie monoterapii); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.	176

Tabela 88. Odzyskiwalną wydajność szpitala (ang. <i>recoverable efficiency for the hospital</i>); SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie PHASTER.	176
Tabela 89. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych ^{^^} oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [†]	180
Tabela 90. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.	197
Tabela 91. Badania w toku oceniające leczenie HER2-dodatniego raka piersi produktem leczniczym Phesgo....	197
Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	240
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	242
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	242
Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	243
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	244
Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	244
Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	244
Tabela 99. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	245
Tabela 100. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	245
Tabela 101. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	247
Tabela 102. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: całkowita odpowiedź patologiczna.	255
Tabela 103. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.	257
Tabela 104. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: farmakokinetyka.	260
Tabela 105. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie bez wznowy inwazyjnej (iDFS).	262
Tabela 106. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS).	265
Tabela 107. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS). ...	267
Tabela 108. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.	270
Tabela 109. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez pacjentki (PROs).	272

Tabela 110. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez personel medyczny.....	275
Tabela 111. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	281
Tabela 112. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	281
Tabela 113. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	282
Tabela 114. Charakterystyka badania FeDeriCa.	282
Tabela 115. Charakterystyka badania PHranceSCa.	290
Tabela 116. Charakterystyka badania <i>Harding 2024</i>	298
Tabela 117. Charakterystyka badania PHASTER.	300

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu FeDeriCa.	52
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PHranceSCa.	52
Wykres 4. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) na leczenie neoadiuwantowe; SC-FDC-PH vs IV-P+H; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadiuwant].....	73

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Phesgo 2025** Phesgo® (pertuzumab/trastuzumab FDC) w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi: wczesnego (nieprzerzutowego), z wysokim ryzykiem wznowy oraz uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2025.
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Herceptin** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin, 150 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce. Ostatnia aktualizacja w dniu 21.08.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 05.04.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
- ChPL Phesgo** Charakterystyka produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań, Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań. Ostatnia aktualizacja w dniu 22.08.2024 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
- Ciruelos 2020** Ciruelos EM, Montañó A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, Quiroga V, Antón A, Malón D, Chacón JI, Velasco M, Gonzalez-Cortijo L, Jolis L, Echarri MJ, Muñoz M, Pascual T, Amigo Y, Casas M, Carrasco E, Casas A. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020 Jul;29(4):e13253.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2025a** European Medicines Agency. Phesgo (pertuzumab / trastuzumab).
Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
- EMA 2025b** European Medicines Agency. RoActemra / Hemlibra / Herceptin / Kadcyla / MabThera / Phesgo / Tecentriq - direct healthcare professional communication (DHPC). Potential missing package leaflet in folding boxes of RoActemra (tocilizumab), Hemlibra (emcizumab), Herceptin (trastuzumab), Kadcyla (trastuzumab emtansine), MabThera (rituxi-

	mab), Phesgo (pertuzumab / trastuzumab) and Tecentriq (atezolizumab). Dokument dostępny online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/roactemra-hemlibra-herceptin-kadcyla-mabthera-phesgo-tecentriq Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
EMA 2025c	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
EPAR Herceptin SC 2013	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Herceptin. EMA/CHMP/751770/2012/corr1, 27 June 2013. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
EPAR MabThera SC 2014	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Mabthera. EMA/CHMP/71722/2014, 23 January 2014. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
EPAR Phesgo 2020	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Phesgo. EMA/CHMP/646782/2020, 12 November 2020. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo Data ostatniego dostępu: 14.02.2025 r.
EU-CTR 2017-004897-32	Rekord badania FeDeriCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (<i>EU Clinical Trials Register</i>). Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004897-32/results , wersja wyników: v4, opublikowane w dniu 18.07.2024 r. Data ostatniego dostępu: 11.02.2025 r.
EU-CTR 2018-002153-30	Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (<i>EU Clinical Trials Register</i>). Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results , wersja wyników v3, opublikowane w dniu 30.12.2023 r. Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp online pod adresem: https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
FAERS 2025	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
FDA 2025	U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. Dostęp online: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
FDA Label Phesgo	U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. PHESGO® (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf) injection, for subcutaneous use. Revised: 11/2024. Dokument dostępny online: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process , Labels for BLA 761170, Action Date 11/22/2024 Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
Gianni 2012	Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant

- pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.
- Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800.
- Gligorov 2017** Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, Al-Sakaff N, Lauer S, Shing M, Pivot X; SafeHer Study Group. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:237-246.
- Harding 2024** Harding S, Borley A. Switching to a Fixed-dose Combined Pertuzumab and Trastuzumab With Recombinant Human Hyaluronidase Subcutaneous Injection to Treat Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer in Real-world UK Clinical Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024; 37:103671. DOI:10.1016/j.clon.2024.103671
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Im 2021** Im S, Tan AR, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Safety results from the adjuvant phase of the randomised, open-label, multicentre phase 3 (neo)adjuvant FeDeriCa study. *ESMO Breast Cancer Virtual Congress 2021*, 05 May 2021, ePoster Display Session: 46P.
Abstrakt opublikowano w *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_2): S37-S47. 10.1016/annonc/annonc504.
Poster dostępny online: <https://medically. Roche.com/global/en/medical-material/ESMO-BC-2021-poster-im-fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-PH-FDC-SC-plus-chemotherapy-pdf.html>
Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
- Ismael 2012** Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):869-78.
- Jackisch 2024** Jackisch C, Im S-A, Mattar A, Bosch RC, Stroyakovskiy D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Heeson SH, Craine V, Wang B, Restuccia E, Tan AR. 114P Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (EBC): Long-term efficacy and safety analysis of the randomised, open-label, multicentre phase III (neo)adjuvant FeDeriCa study. *ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany, 15-17 May 2024, Lunch and Poster Display session, 16 May 2024.*
Abstrakt opublikowano w *Annals of Oncology* (2024) 9 (suppl_4): 1-25. 10.1016/esmoop/esmoop103096
Poster dostępny online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-2024/fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-ph-fdc-sc-plus-chemotherapy-in-her2-positive-early-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Munzone 2023** Munzone E, Fabi A, Buono G, Caputo R, Montagna E, Negri M, Nuzzo F, Palazzo A, Paris I, Conti L, Baggi A, Franzini JM, De Laurentiis M. The PHASTER Study: Economic and Organizational Impact of Subcutaneous (SC) Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Treatment of HER2+ Breast Cancer Patients. *Drugs Ther Perspect* 2023; 39(12):432-446. DOI:10.1007/s40267-023-01038-5
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/12/2024** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2025-01-01. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- NCT03493854** Rekord badania FeDeriCa w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493854?tab=results>, ostatnia aktualizacja w dniu 26.06.2024 r. Data ostatniego dostępu: 11.02.2025 r.
- NCT03674112** Rekord badania PHranceSCa w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03674112?tab=results>, ostatnia aktualizacja w dniu 02.01.2024 r. Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- O'Shaughnessy 2020a** O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *Annals of oncology* 2020; 31:S42.
- O'Shaughnessy 2020b** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Virtual ESMO Congress* 2020. Prezentacja, dostępna online: <https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.eeb4fcc7-b0b5-43d5-9b9a-8f4445f7424f.qr.html?>
Data ostatniego dostępu: 11.02.2025 r.
- O'Shaughnessy 2021** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer

(PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. Eur J Cancer 2021; 152:223-232. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.047

**O'Shaughnessy
2023**

O'Shaughnessy J, Sousa SP, Jurado JC, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic AS, Wilks ST, Ribeiro LA, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi LA, Machackova Z, Stamatovic L. 97P Efficacy and safety of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer: Long-term data from the PHranceSCa study. ESMO Breast Cancer Annual Congress, Berlin Germany 11–13 May 2023, Poster viewing and lunch, 12 May 2023. Abstrakt opublikowano w Annals of Oncology (2023) 8 (1suppl_4): 101219-101219. 10.1016/esmoop/esmoop101219. Poster dostępny online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-2023/efficacy-and-safety-of-the-fixed-dose-combination-of-pertuzumab-and-trastuzumab-for-subcutaneous-injection-in-patients-with-her2-positive-early-bre> Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.

Page 2021

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Pivot 2017

Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, Moreau L, Extra JM, Lortholary A, Rivera P, Spaeth D, Attar-Rabia H, Benkanoun C, Dima-Martinez L, Esposito N, Gligorov J. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:230-236.

**Schneeweiss
2018**

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer. 2018 Jan;89:27-35.

Shea 2017

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

Sterne 2019

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Swain 2013

Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.

Swain 2018

Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, Colomer R, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C; BERE-NICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018 Mar 1;29(3):646-653.

- Swain 2020** Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519-530.
- Swain 2023** Swain SM, Tan AR, Gianni L, Kuemmel S, Dang CT, Schneeweiss A, O'Shaughnessy J, Liu H, Aguila C, Heeson S, Macharia H, Yang K, Restuccia E, Loibl S. Incidence and severity of anaphylaxis and hypersensitivity in trials of intravenous pertuzumab plus trastuzumab or the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection for HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2023; 178:70-81. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.024
- Tan 2021** Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1):85-97. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
- URPL 2024a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane od 01.01.2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=1&size=10>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
- URPL 2024b** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane od 31.12.2023 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp online pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 04.03.2025 r.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585.
- Wang 2021** Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjevic T, Kaewphluk M, Kågedal M, Quartino AL, Girish S, Li C, Kirschbrown WP. Population pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer in the FeDeriCa study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021; 88(3):499-512. DOI:10.1007/s00280-021-04296-0
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Zawisza 2010** Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. [Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23)]. *Ginekologia polska.* 2010;81:262-267.