

Analiza Kliniczna

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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]
[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 31 marca 2026 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie	17
ANALIZA KLINICZNA	33
1 Cel opracowania.....	34
2 Metodyka	34
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	35
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	35
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	36
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	37
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	40
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	41
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	41
2.2 Ocena bezpieczeństwa	41
2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	42
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	42
2.5 Analiza statystyczna	42
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	44
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	55
5 Heterogeniczność.....	59
6 Badania kliniczne z randomizacją – wyłączone leczenie adjuwantowe (APHINITY).....	60
6.1 Opis metodyki włączonych badań	60
6.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	66
6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	66
6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	69
6.3 Wiarygodność zewnętrzna.....	70
6.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	77
6.5 Skuteczność kliniczna.....	80
6.5.1 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).....	81
6.5.1.1 Analiza w populacji ITT oraz w podgrupach z/bez zajęcia węzłów chłonnych	81
6.5.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym drugi rak niebędący rakiem piersi	89

6.5.3	Przeżycie wolne od choroby (DFS)	90
6.5.4	Okres wolny od wznowy (RFI)	91
6.5.1	Okres wolny od raka piersi (BCFI)	92
6.5.2	Okres wolny od wznowy odległej (DRFI)	92
6.5.3	Przeżycie całkowite (OS)	94
6.5.4	Jakość życia	96
6.6	Bezpieczeństwo	113
6.6.1	Poszczególne kategorie AEs	113
6.6.2	Poszczególne AEs	114
6.6.3	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	119
6.6.4	Kardiologiczne AEs	120
6.6.5	Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3	125
6.6.6	Szczegółowe informacje na temat biegunki	125
6.6.7	Anafilaksja/reakcje nadwrażliwości	130
6.6.8	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem	130
7	Badania kliniczne z randomizacją – leczenie neoadjuwant + adjuwant (PEONY)	132
7.1	Opis metodyki włączonych badań	132
7.2	Charakterystyka włączonej populacji	137
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	137
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	140
7.2.3	Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	143
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	146
7.3.1	Ekspozycja na leczenie	151
7.4	Skuteczność kliniczna	156
7.4.1	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	156
7.4.2	Przeżycie wolne od choroby (DFS)	157
7.4.3	Przeżycie całkowite (OS)	158
7.5	Bezpieczeństwo	160
7.5.1	Poszczególne kategorie AEs	160
7.5.2	Najczęstsze AEs	161
7.5.3	AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia	162

7.5.4	Ciężkie AEs (SAEs).....	163
7.5.5	Zdarzenia sercowe	163
8	Badania kliniczne bez randomizacji (BERENICE).....	165
8.1	Opis metodyki włączonych badań	165
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	168
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	168
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	170
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	172
8.3.1	Ekspozycja na leczenie	173
8.4	Skuteczność kliniczna.....	174
8.4.1	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS).....	176
8.4.2	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).....	177
8.4.3	Przeżycie całkowite (OS).....	178
8.5	Bezpieczeństwo	180
8.5.1	Profil AEs w okresie leczenia adjuwantowego.....	180
8.5.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	180
8.5.1.2	Najczęściej zgłaszane AEs	181
8.5.1.3	Zdarzenia podlegające monitorowaniu	182
8.5.1.4	Modyfikacja leczenia z powodu AE.....	183
8.5.2	Profil AEs w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.....	184
8.5.3	Bezpieczeństwo kardiologiczne w okresie leczenia adjuwantowego, po leczeniu i w całym okresie leczenia okołoperacyjnego	185
8.5.3.1	AEs kardiologiczne	185
8.5.3.2	Czas do wystąpienia AEs kardiologicznych.....	187
8.5.3.3	Zmiana LVEF	188
9	Badania obserwacyjne (NeoPearl).....	190
9.1	Opis metodyki włączonych badań	190
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	193
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	193
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	194
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	196
9.3.1	Ekspozycja na leczenie	198

9.4	Skuteczność kliniczna.....	199
9.4.1	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS).....	200
9.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	201
9.5	Bezpieczeństwo	201
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	204
10.1	Produkt leczniczy Perjeta	204
10.2	Produkt leczniczy Phesgo	212
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	227
12	Badania w toku	230
13	Wyniki	234
14	Dyskusja	251
15	Ograniczenia	263
16	Wnioski końcowe	273
17	Załączniki.....	275
17.1	Uzupełniający przegląd systematyczny dla postaci SC-FDC.....	275
17.1.1	Cel i metodyka	275
17.1.2	Wyniki wyszukiwania	278
17.1.3	Pertuzumab/trastuzumab (SC-FDC) <i>versus</i> pertuzumab + trastuzumab – badania z randomizacją.....	280
17.1.3.1	Opis metodyki włączonych badań	280
17.1.3.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	292
17.1.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	292
17.1.3.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	294
17.1.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	297
17.1.3.4	Punkty końcowe	302
17.1.3.5	Heterogeniczność	307
17.1.3.6	Skuteczność kliniczna.....	308
17.1.3.6.1	Skuteczność leczenia neoadjuwantowego	308
17.1.3.6.1.1	Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR).....	308
17.1.3.6.1.2	Odpowiedź kliniczna	313
17.1.3.6.2	Skuteczność długoterminowa (cała terapia + obserwacja)	313

17.1.3.6.2.1	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).....	313
17.1.3.6.2.2	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS).....	316
17.1.3.6.2.3	Czas do wznowy odległej (DRFI).....	317
17.1.3.6.2.4	Przeżycie całkowite (OS)	318
17.1.3.7	Farmakokinetyka	320
17.1.3.7.1	Ocena przed podaniem 8 dawki leczenia systemowego	320
17.1.3.7.2	Ocena przed podaniem 13 dawki leczenia systemowego	323
17.1.3.8	Bezpieczeństwo	324
17.1.3.8.1	Bezpieczeństwo w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa.....	324
17.1.3.8.1.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych	324
17.1.3.8.1.2	Bezpieczeństwo kardiologiczne.....	332
17.1.3.8.1.3	Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego 335	
17.1.3.8.1.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA.....	337
17.1.3.8.1.5	Reakcje związane z podaniem.....	342
17.1.3.8.1.6	Poważne zdarzenia niepożądane (3-5 stopień nasilenia) wg klas układów i narządów MedDRA.....	343
17.1.3.8.1.7	Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia, wg klas układów i narządów MedDRA	357
17.1.3.8.1.8	Zdarzenia niepożądane w podgrupach wg masy ciała	360
17.1.3.8.1.9	Immunogenność	364
17.1.3.8.2	Bezpieczeństwo w leczeniu adjuwantowym – badanie PHranceSCa (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki).....	366
17.1.3.8.2.1	Ogólny profil zdarzeń niepożądanych	366
17.1.3.8.2.2	Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego	376
17.1.3.8.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA.....	377
17.1.3.8.2.4	Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w przebiegu całego badania) nieciężkie zdarzenia niepożądane, wg klas układów i narządów MedDRA	379
17.1.3.8.2.5	Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia 383	
17.1.3.8.2.6	Opóźnienie podania leków anty-HER2	384

17.1.3.9	Ocena drogi podania terapii anty-HER2.....	384
17.1.3.9.1	Ocena drogi podania przez pacjentki	385
17.1.3.9.1.1	Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ)	385
17.1.3.9.1.2	Wybór formulacji do kontynuacji leczenia	386
17.1.3.9.1.3	Jakość życia (TASQ)	387
17.1.3.9.1.4	Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30)	391
17.1.3.9.2	Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)	391
17.1.3.9.2.1	Czas podawania leków	391
17.1.3.9.2.2	Wpływ na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia	393
17.1.3.9.2.3	Komfort stosowania, czaso- i pracochłonność	398
17.1.3.9.2.4	Rekomendowana droga podania	400
17.1.4	Podsumowanie wyników	401
17.1.5	Publikacje włączone do przeglądu dla postaci SC-FDC.....	415
17.1.6	Publikacje wykluczone z przeglądu dla postaci SC-FDC na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	417
17.1.7	Charakterystyka tabelaryczna włączonych badań.....	418
17.1.7.1	Badanie FeDeriCa	418
17.1.7.2	Badanie PHranceSCa.....	426
17.1.1	Ocena RoB2.....	434
17.1.1.1	Ocena badania FeDeriCa	434
17.1.1.2	Ocena badania PHranceSCa.....	449
17.1.2	Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu.....	456
17.1.2.1	Kwestionariusz PPQ.....	457
17.1.2.2	Kwestionariusz TASQ.....	458
17.1.2.3	Kwestionariusz HCPQ.....	459
17.1.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	463
17.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	464
17.2.1	APHINITY.....	464
17.2.2	PEONY.....	466
17.1	Wyniki analiz w podgrupach populacji ITT włączonych badań	469
17.1.1	APHINITY.....	469
17.1.1.1	IDFS.....	469

17.1.1.2	Zdarzenia kardiologiczne	471
17.1.1.3	Biegunka	474
17.1.2	PEONY	475
17.1.2.1	EFS	475
17.1.2.2	DFS.....	476
17.1.1	BERENICE	477
17.1.1.1	EFS	477
17.2	Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2	478
17.3	Opis skal wykorzystanych w analizie.....	483
17.3.1	Skale zastosowane w analizie własnej.....	483
17.3.1.1	Narzędzie <i>Cochrane Risk of Bias 2</i> (ROB2)	483
17.3.1.2	Skala Jadad	488
17.3.1.3	Skala NICE	488
17.3.1.4	Skala NOS.....	489
17.3.1.5	Skala AMSTAR 2	491
17.3.2	Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu	498
17.3.2.1	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	498
17.4	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	499
17.5	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych, z przyczynami wykluczenia	501
17.5.1.1	Publikacje pełnotekstowe zidentyfikowane w bazach bibliograficznych	501
17.5.1.2	Publikacje pełnotekstowe zidentyfikowane w przeglądzie referencji.....	525
17.6	Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych	526
17.7	Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych, z przyczynami wykluczenia	526
17.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	533
17.9	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych...	535
17.9.1	APHINITY.....	535
17.9.2	PEONY	542
17.9.3	BERENICE	552
17.9.4	NeoPearl	558
	Wkład autorów w opracowanie analizy	563
	Spis Tabel.....	564

Spis Wykresów	576
Piśmiennictwo	577

Wykaz skrótów

%CV	Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
→	Następnie
AC	Schemat chemioterapii zawierający doksorubicynę i cyklofosfamid
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Reakcja związana z podaniem (z ang. <i>Administration-Related Reaction</i>)
ARRs	Reakcje związane z podaniem (z ang. <i>Administration-Related Reactions</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</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>)
BCFI	Okres wolny od raka piersi (BCFI, ang. <i>Breast Cancer-Free Interval</i>)
BCS	Leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś (z ang. <i>Breast Conserving Surgery</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAP	<i>College of American Pathologists</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>)
CT	Eksperymentalne badanie kliniczne / próba kliniczna (z ang. <i>Clinical Trial</i>)
CTH	Chemioterapia (z ang. <i>Chemotherapy</i>)
C _{trough}	Minimalne stężenie leku w surowicy, mierzone przed podaniem kolejnej dawki (z ang. <i>Serum Trough Concentration</i>)
CVAEs	Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Cardiovascular Adverse Events</i>)
CVC	Centralny cewnik żylny (z ang. <i>Central Venous Catheter</i>)
CYC	Cyklofosfamid (z ang. <i>CYClophosphamide</i>)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)

DCIS	Rak przewodowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>)
DCO	Data odcięcia danych do analizy (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
ddAC	Schemat chemioterapii zawierający doksorubicynę i cyklofosfamid, podawane w dawkach zagęszczonych (ang. <i>dose dense</i>)
DDFS	Przeżycie wolne od wznowy odległej/uogólnionej (z ang. <i>Distant Disease-Free Survival</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DRFI	Okres wolny od wznowy odległej/uogólnionej (z ang. <i>Distant Recurrence-Free Interval</i>)
DXL	Docetaksel
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EC	Schemat chemioterapii zawierający epirubicynę i cyklofosfamid
ECHO	Badanie echokardiograficzne serca
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	Elektroniczna karta obserwacji klinicznej / raportowania przypadku (ang. <i>electronic Case Report Form</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
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>
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR; z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPI	Epirubicyna
ER	Receptory estrogenowe
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAC	Schemat chemioterapii zawierający 5-fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FDC	Preparat złożony, zawierający leki do stosowania w stałych dawkach, tj. niezależnie od masy i powierzchni ciała (z ang. <i>Fixed-Dose Combination</i>)
FDG-PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy (z ang. <i>Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography</i>)
FEC	Schemat chemioterapii zawierający 5-fluorouracyl, epirubicynę i cyklofosfamid
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow Up</i>)
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>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCPQ	<i>Healthcare Professional Questionnaires</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>)
HF	Radioterapia hipofrakcjonowana (z ang. <i>Hypofractionated Radiotherapy</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</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>)
ICH	Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>)
IDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (z ang. <i>Invasive-Disease-Free Survival</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</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+T	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych
LCIS	Rak zrzakowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>)
LVD	Dysfunkcja lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Dysfunction</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LVSD	Skurczowa dysfunkcja lewej komory serca (LVSD; z ang. <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</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>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa / wentrykulografia radioizotopowa (z ang. <i>Multi-Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

na.	Nieemożliwe do oszacowania (z ang. <i>Not Assessable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI-CTCAE	<i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>Network Meta-Analysis</i>).
NNH	Liczba pacjentów, u których zastąpienie komparatora ocenianą interwencją będzie związane z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy, dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji zamiast komparatora (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
no.	Nie osiągnięto
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>)
ORR	Odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
P	Pertuzumab
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (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>)
PL	Program lekowy
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>)
PS	Przegląd systematyczny
PSM	Dopasowanie grup na podstawie wskaźnika skłonności (ang. <i>Propensity Score Matching</i>)

pTNM	Klasyfikacja TNM dokonana na podstawie badania patologicznego (ang. <i>pathological TNM</i>)
PVC	Kaniulacja żył obwodowych (z ang. <i>Peripheral Venous Access</i>)
PXL	Paklitaksel
q3w	Co 3 tygodnie
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</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>)
RDs	Choroba resztkowa (z ang. <i>Residual Disease</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RFI	Okres wolny od wznowy (ang. <i>Recurrence-Free Interval</i>)
rHuPH20	Ludzka rekombinowana hialuronidaza (z ang. <i>Recombinant Human Hyaluronidase</i>)
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
ROR	Iloraz szans zgłoszenia (z ang. <i>Reporting Odds Ratio</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTH	Radioterapia
RWD	Badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistych, rzeczywistej praktyce klinicznej / badanie obserwacyjne (z ang. <i>Real World Data</i>)
SABCS	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SC	Podskórnice (z ang. <i>Subcutaneous</i>)
SC-FDC-PT	Terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem prowadzona z zastosowaniem złożonego produktu leczniczego do wstrzyknięć podskórnych
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (z ang. <i>System Organ Class</i>) MedDRA
STEEP	<i>Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials</i> (Hudis 2007)
STEPP	Analiza wzorcu efektu leczenia w podgrupach / analiza STEPP (z ang. <i>Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot</i>)
SUCRA	Powierzchnia pod krzywą skumulowanego prawdopodobieństwa rankingu (ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>)
Sx	Leczenie chirurgiczne (z ang. <i>Surgery</i>)
T	Trastuzumab

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	Schemat chemioterapii zawierający docetaksel, karboplatynę i trastuzumab
TFFU	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia / wolny od leczenia (z ang. <i>Treatment-Free Follow Up</i>)
TILs	Limfocyty naciekające guz (z ang. <i>Tumour-Infiltrating Lymphocytes</i>)
T_{max}	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy
TNM	System klasyfikacji nowotworów na podstawie cech guza (ang. <i>Tumor</i>), zajęcia węzłów chłonnych (ang. <i>Node</i>) oraz obecności przerzutów odległych (ang. <i>Metastasis</i>)
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

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściową obecnością zajętych węzłów chłonnych (N+) – stanowiących czynnik wysokiego ryzyka wznowy.

Przedmiotem oceny jest terapia realizowana poprzez zastosowanie preparatu zawierającego pertuzumab do wlewów dożylnych (IV, ang. *intravenous*), w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej) – ocena produktu leczniczego Perjeta® lub jednego preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*) – ocena produktu leczniczego Phesgo®.

Określenie „rak wczesny” jest w analizie stosowane jako synonim raka bez przerzutów odległych, z uwzględnieniem stadium miejscowo zaawansowanego, operacyjnego lub potencjalnie operacyjnego (po wstępnym leczeniu systemowym).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). 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.

Systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia przeprowadzono w trzech bazach bibliograficznych (PubMed, Embase, Cochrane), do dnia 1 grudnia 2025 r., na stronach konferencji onkologicznych towarzystw naukowych i innych zalecanych źródłach.

Poszukiwano badań klinicznych i obserwacyjnych, oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia adjuwantowego (wyłącznie leczenie adjuwantowe lub leczenie okołoperacyjne z fazą neoadjuwantową i adjuwantową) z udziałem pertuzumabu, dodanego do standardowego leczenia trastuzumabem i chemioterapią w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N+) [cała populacja badania lub podgrupa], w co najmniej 5-letnim okresie obserwacji. Szczegółowe kryteria włączenia zdefiniowano szczegółowo według schematu PICOS, predefiniowanego w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD).

Ocenę bezpieczeństwa poszerzono o dane udostępniane przez urzędy dokonujące rejestracji i monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Przeprowadzono także przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych analizujących przedmiotowy problem decyzyjny.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 20 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia, w których przedstawiono wyniki 5 badań: 2 badań klinicznych z randomizacją (APHINITY, PEONY), 1 badania klinicznego bez grupy kontrolnej (BERENICE) oraz 1 badania obserwacyjnego z grupą kontrolną (NeoPearl).

Wszystkie włączone badania przeprowadzono w populacji szerszej niż N+, ale dla poszukiwanej populacji dostępne były wyniki oceny skuteczności przeprowadzone w ramach analizy podgrup.

W badaniach APHINITY, PEONY i NeoPearl przeprowadzono porównania leczenia adjuwantowego (wyłącznie lub w ramach leczenia okołoperacyjnego rozpoczętego przedoperacyjnie) terapii pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią (P+T+CTH) względem trastuzumabu z chemioterapią +/- placebo (PBO+T+CTH lub T+CTH); w badaniu BERENICE ocenianą interwencją P+T+CTH stosowano w obu kohortach.

Z uwagi na znaczącą heterogeniczność nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy włączonych badań RCT. Kluczowe różnice pomiędzy badaniami APHINITY i PEONY odpowiadają heterogeniczności wnioskowanej populacji, w której część pacjentek będzie otrzymywała całość systemowego leczenia okołoperacyjnego po zabiegu chirurgicznym (strategia leczenia okołoperacyjnego zastosowana w badaniu APHINITY), a druga wnioskowana grupa chorych – w podziale na etap neoadjuwantu i adjuwantu (strategia leczenia w badaniu PEONY i pozostałych włączonych badaniach).

W każdym z badań pierwotnych leczenie pertuzumabem z trastuzumabem realizowano przy użyciu produktów jednoskładnikowych, tj. pertuzumabu IV i trastuzumabu IV. W żadnym z nich nie zastosowano, będącej również przedmiotem

wniosku, formy złożonej do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC). Wobec tego ograniczenia przeprowadzono dodatkowo przegląd uzupełniający, ukierunkowany na porównanie formuły SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, przy poszerzonych kryteriach włączenia.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, do analizy własnej włączono 6 przeglądów systematycznych, w których uwzględniono oszacowania punktów końcowych skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach szerzej zdefiniowanych problemów decyzyjnych: *Alhussein 2021, Chen 2019, Giffoni de Mello Morais Mata 2023, Kerr 2022, Li 2020, Yu 2020*. Wśród publikacji włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana selekcji w wyszukiwaniu własnym, co potwierdza odpowiednią czułość zastosowanych strategii wyszukiwania. Ponadto, w porównaniu z dostępnymi przeglądami opublikowanymi, prezentowana analiza kliniczna jest bardziej aktualna i obejmuje szerszy zakres dowodów naukowych. Analiza własna jest także jedynym dostępnym przeglądem systematycznym ukierunkowanym na ocenę efektywności P+T+CTH w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu (populacja z N+).

Badania kliniczne z randomizacją – wyłączone leczenie adjuwantowe (APHINITY): P+T+CTH vs PBO+T+CTH

Badanie APHINITY (NCT01358877) było to wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbą kliniczną z randomizacją, przeprowadzoną w stosunkowo dużej grupie chorych na raka piersi HER2+ (2400 vs 2404 osób, P+T+CTH vs

PBO+T+CTH). Sponsorem badania były F. Hoffmann – La Roche/Genentech.

Do badania APHINITY włączano dorosłe pacjentki z nieprzerzutowym, inwazyjnym, adekwatnie usuniętym rakiem piersi z histologicznie potwierdzoną nadekspresją HER2. Z udziału w badaniu wykluczała wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia raka, przebyte leczenie anty-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa oraz immunoterapia.

W badaniu głównie oceniono przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), które definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia określonych zdarzeń nawrotu (ipsilateralny nawrót inwazyjnego guza, ipsilateralny nawrót miejscowo-regionalny inwazyjnego guza, odległy nawrót choroby, kontralateralny inwazyjny guz) lub zgonu. Dodatkowo wyróżniono również szereg punktów końcowych, które w większości stanowiły różne warianty przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (poszerzone definicje). W badaniu oceniono również przeżycie całkowite, jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii. Dla głównego punktu końcowego (IDFS) przedstawiono wyniki w podgrupach, w tym wśród chorych z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi (1503 vs 1502, odpowiednio P+T+CTH vs PBO+T+CTH, co stanowi ponad 60% populacji ogólnej próby).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

W każdym punkcie odcięcia danych odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH – dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 11,3 lata HR wyniósł 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92). Wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby inwazyjnej, najczęściej

wynikał on z pojawienia się przerzutów odległych – w najdłuższym okresie obserwacji taka sytuacja dotyczyła 6,3% chorych z grupy otrzymującej P+T+CTH oraz 8,8% chorych z grupy PBO+T+CTH, w tym przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego były przyczyną stwierdzenia nawrotu choroby inwazyjnej u 2,1% chorych z grupy interwencji oraz 2,2% chorych z grupy kontrolnej

Istotny wynik wskazujący na korzystny efekt adjuwantowej terapii pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem odnotowano też w podgrupie **chorych z zajętymi węzłami chłonnymi**, a obserwowany efekt dla każdego punktu odcięcia danych był większy niż w populacji ITT – w najdłuższym okresie obserwacji HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88). W przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej nie różniło się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami interwencji. Z kolei biorąc pod uwagę zajęcie węzłów chłonnych i status receptorów hormonalnych, tylko w podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi i dodatnim statusem receptorów hormonalnych obserwowano znamienny efekt adjuwantowej terapii P+T+CTH – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,3 lata HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), niemniej w podgrupie z zajętymi węzłami chłonnymi i ujemnym statusem receptorów hormonalnych wyniki były spójne i liczbowo także wskazywały na zmniejszenie ryzyka. Istotne wyniki na korzyść P+T+CTH odnotowano także w medianie okresu obserwacji wynoszącej 74,1 miesiąca w analizie z podziałem na poszczególne liczby zajętych węzłów chłonnych.

Ponadto w publikacji *Gelber 2022* podkreślono, że wyniki analizy STEPP potwierdzają wnioskowanie o tym, że dodanie adjuwantowego pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii jest korzystne u pacjentek z wczesnym rakiem piersi

HER2+ oraz zajęciem węzłów chłonnych. Wyraża się to w średnim bezwzględnym zysku na poziomie 4,5 p.p. w 6-letnim IDFS, odpowiednio 87,9% vs 83,4%. Korzyści te są widoczne niezależnie od podgrupy STEPP, przy czym największy zysk obserwuje się w podgrupie ze średnim złożonym ryzykiem klinicznym (6,9 p.p., odpowiednio 93,6% vs 86,7%), ze średnią liczbą kopii HER2 (7,4 p.p., odpowiednio 90,7% vs 83,3%) oraz z najwyższym odsetkiem komórek TIL (7,4 p.p., odpowiednio 92,3% vs 84,9%).

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja)

W okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca w grupie otrzymującej pertuzumab wraz z trastuzumabem odnotowano mniej zdarzeń spełniających kryteria zdarzeń IDFS w poszerzonej definicji, niż w grupie kontrolnej, gdzie nie stosowano pertuzumabu – 7,9% vs 9,6%. Różnice te były istotne statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99), p = 0,0430. Odsetek chorych uzyskujących 10-letnie IDFS według poszerzonej definicji wyniósł 85,23% w grupie pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem oraz 81,31% w grupie otrzymującej trastuzumab bez pertuzumabu.

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Wśród chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe zawierające trastuzumab i pertuzumab stwierdzano mniejszą częstość zdarzeń określających DFS, niż w grupie kontrolnej bez pertuzumabu w medianie okresie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca: 8,0% vs 9,8%. Ryzyko pojawienia się choroby było istotnie niższe u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe bez pertuzumabu, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98), p = 0,0327. 10-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 85,01%

w grupie P+T+CTH, w porównaniu do 80,54% w grupie PBO+T+CTH.

Okres wolny od wznowy (RFI)

Zdarzenia wznowy w okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej pertuzumab z trastuzumabem, w porównaniu do grupy bez pertuzumabu: 5,8% vs 7,2%. Ryzyko pojawienia się wznowy było istotnie mniejsze w grupie P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p = 0,0430. Odsetek pacjentek uzyskujących 10 lat bez zdarzeń wznowy wyniósł odpowiednio w tych grupach 91,87% oraz 88,10%.

Okres wolny od raka piersi (BCFI)

Ryzyko wystąpienia raka piersi (wznowa lub rak drugiej piersi) było istotnie, o 23% mniejsze u chorych otrzymujących P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), p = 0,0186.

Okres wolny od wznowy odległej (DRFI)

Zdarzenie odległej wznowy nowotworu w okresie obserwacji o medianie 74,1 miesiąca odnotowano u 149 (6,2%) chorych z grupy P+T+CTH oraz u 194 (8,1%) chorych z grupy PBO+T+CTH i wykazano znamienne różnice na korzyść pierwszej z nich: HR = 0,76 (95% CI: 0,62; 0,95), p = 0,0134. 10-letnie odsetki chorych wolnych od wznowy odległej wyniosły 92, 85% oraz 90,01% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości poszczególnych rodzajów wznowy choroby odległej. Najczęstszym miejscem występowania tego rodzaju wznowy były płuca/wątroba/opłucna – dotyczyła 1,8% chorych w grupie P+T+CTH i 2,5% w grupie kontrolnej badania.

Istotne mniejsze ryzyko pojawienia się wznowy odległej podczas terapii P+T+CTH w odniesieniu

do grupy kontrolnej odnotowano także w **podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi**, HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93). Znamiennych różnic między wyróżnionymi interwencjami nie stwierdzono w przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych

Przeżycie całkowite (OS)

W trzech wykonanych analizach *interim* nie stwierdzono istotnych różnic między grupą P+T+CTH, a PBO+T+CTH w ocenie przeżycia całkowitego. Końcowa analiza OS wykazała natomiast, że ryzyko wystąpienia zgonu jest istotnie, o 17% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,83 (95% CI: 0,69; 1,00), p = 0,0441 (wartość p wymagana dla istotności statystycznej to $\leq 0,0496$).

Podobnie było w medianie obserwacji wynoszącej 11,3 lata dla **podgrupy pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi** – ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o 21% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97). W przypadku pacjentów bez przerzutów do węzłów nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie przeżycia całkowitego między P+T+CTH, a PBO+T+CTH.

Jakość życia

Odsetki chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 w poszczególnych punktach końcowych próby były wysokie przez cały okres trwania badania – utrzymywały się na poziomie 87-97%, co oznaczało, że co najmniej tyle pacjentów odpowiedziało na co najmniej jedno pytanie dotyczące danej analizy jakości życia. Uznane, że dane dla wszystkich kwestionariuszy są wystarczające do oceny. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w odsetkach pacjentek wypełniających kwestionariusze między wyróżnionymi grupami, jak i między

chemioterapią z udziałem antracyklin czy schematem bez nich.

Badacze podali, że wyniki dotyczące **ogólnej oceny stanu zdrowia** w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji. Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu i na końcu leczenia analizowanymi terapiami (odpowiednio -1,50 [95% CI: -2,80; -0,20], p = 0,0241 i -2,00 [95% CI: -3,27; -0,73], p = 0,0021) – w kolejnych punktach czasowych próby, aż do 36. tygodnia obserwacji różnice te były już nieznamienne. W następnej tabeli przedstawiono informacje o odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie zaobserwowano w tym zakresie żadnych istotnych różnic między P+T+CTH, a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także znamiennych różnic w odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Badacze wskazali, że średnie wyniki dotyczące **funkcjonowanie fizyczne** oraz **ról społecznych** były porównywalne między interwencjami w trakcie terapii. Redukcja punktacji dotycząca **funkcjonowania fizycznego** była klinicznie istotna do momentu zakończenia leczenia taksami, a następnie podczas terapii anty-HER2 powróciła do wartości wyjściowej. **Funkcjonowanie społeczne i poznawcze** pacjentek utrzymało się podczas leczenia, podczas gdy wartości **funkcjonowania emocjonalnego** poprawiły się w porównaniu do wartości wyjściowych.

W publikacji *Bines 2021* podano, że wyniki dotyczące **biegunki** wskazywały na istotne zwiększenie tego objawu zarówno po zakończeniu leczenia taksanami, jak i podczas terapii anty-HER2. Wyniki powróciły do wartości wyjściowych po zakończeniu tego leczenia. Zmiany w objawach zmęczenia i duszności, **AEs związanych z leczeniem ogólnoustrojowym**, jak i **wyglądem ciała** były istotne klinicznie i uległy pogorszeniu w obu analizowanych grupach pod koniec leczenia taksanami, natomiast w przypadku utraty apetytu pogorszenie było klinicznie istotne tylko w grupie P+T+CTH. W trakcie terapii anty-HER2 ocena **AEs związanych z terapią ogólnoustrojową**, jak i **wyglądem ciała** uległy poprawie. Natomiast rezultaty domen odnośnie do **nudności/wymiotów, bólu, zaparc, trudności finansowych i bezsenności** utrzymywały się na podobnym poziomie przez cały czas trwania badania. Ocena zadowolenia seksualnego i **wypadania włosów** uległa klinicznie istotnemu pogorszeniu pod koniec leczenia taksanami, a te pierwsze uległy poprawie podczas terapii celowanej na HER2. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w **objawach dotyczących ramienia, jak i piersi**. Ponadto badacze podali, że u pacjentek leczonych antracyklinami i chorymi bez takiej terapii oceny jakości życia były zgodne z tymi w populacji ogólnej, nawet mimo zwiększonej częstości biegunki wśród pacjentek nieleczonych antracyklinami.

W większości analizowanych domen skali EQ-5D-3L w poszczególnych punktach czasowych badania nie stwierdzono istotnych różnic między P+T+CTH, a PBO+T+CTH. Jedyne znamienne różnice dotyczyły odsetka chorych z brakiem problem w kontekście **mobilności**, jak i pewnymi problemami w tym zakresie, które były odpowiednio istotnie wyższe i znamienne mniejsze podczas terapii P+T+CTH w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,04

(95% CI: 1,00; 1,07), $p = 0,0383$, NNT = 37 (95% CI: 19; 670) i RR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99), $p = 0,0401$, NNT = 38 (95% CI: 20; 791). Podobnie było dla odsetka pacjentów z brakiem problemów w zakresie **bólu/dyskomfortu**, jak i pewnych problemach w tym zakresie w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,18), $p = 0,0069$, NNT = 25 (95% CI: 15; 88) i RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,99), $p = 0,0132$, NNT = 27 (95% CI: 15; 125). Z kolei na końcu podawania analizowanych terapii stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie P+T+CTH dla pewnych problemów związanych z **samoopieką** (RR = 11,55 [95% CI: 5,62; 23,74], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 21; 33]), a dla 18 miesięcy obserwacji znamienne wyższy odsetek braku problemów w tym zakresie, RB = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02), $p = 0,0422$, NNT = 84 (95% CI: 43; 2305).

Ogółem intensyfikacja leczenia adjuwantowego nie wpłynęła negatywnie na zdolność do wykonywania codziennych czynności oraz jakość życia chorych.

Bezpieczeństwo

W większości opisywanych kategorii AEs odnotowano ich istotnie większą częstość podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH. Dotyczyło to **jakichkolwiek AEs** (RR = 1,02 [95% CI: 1,01; 1,03], $p < 0,0001$, NNH = 49 [95% CI: 38; 68]), **AEs ≥ 3 stopnia ogółem** (RR = 1,12 [95% CI: 1,07; 1,17], $p < 0,0001$, NNH = 15 [95% CI: 11; 25]), **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (RR = 1,21 [95% CI: 1,10; 1,33], $p < 0,0001$, NNH = 20 [95% CI: 14; 40]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia** (RR = 1,16 [95% CI: 1,10; 1,24], $p < 0,0001$, NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO** (RR = 1,16 [95% CI: 1,06; 1,27], $p = 0,0010$, NNH = 24 [95% CI: 15; 58]) oraz **zgonu z**

innych powodów (RR = 6,02 [95% CI: 3,27; 11,07], $p < 0,0001$, NNH = 40 [95% CI: 31; 57]).

Biorąc pod uwagę **AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia** istotnie częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH występowały: nudności (RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,10], $p = 0,0091$, NNH = 29 [95% CI: 17; 113]), biegunka (RR = 1,58 [95% CI: 1,50; 1,66], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), zmęczenie (RR = 1,10 [95% CI: 1,04; 1,17], $p = 0,0017$, NNH = 23 [95% CI: 14; 59]), zapalenie jamy ustnej (RR = 1,19 [95% CI: 1,08; 1,31], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), niedokrwistość (RR = 1,20 [95% CI: 1,09; 1,32], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), zaburzenia smaku (RR = 1,21 [95% CI: 1,09; 1,34], $p = 0,0003$, NNH = 23 [95% CI: 15; 50]), wysypka (RR = 1,27 [95% CI: 1,14; 1,41], $p < 0,0001$, NNH = 19 [95% CI: 13; 33]), spadek apetytu (RR = 1,20 [95% CI: 1,08; 1,34], $p = 0,0008$, NNH = 25 [95% CI: 16; 60]), zapalenie błony śluzowej (RR = 1,25 [95% CI: 1,12; 1,40], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 42]), krwawienie z nosa (RR = 1,34 [95% CI: 1,18; 1,53], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 40]), suchość skóry (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,38], $p = 0,0337$, NNH = 50 [95% CI: 26; 633]), świąd (RR = 1,55 [95% CI: 1,32; 1,82], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 15; 32]), parestezje (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,39], $p = 0,0485$, NNH = 57 [95% CI: 29; 7219]), ból jamy ustnej i gardła (RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52], $p = 0,0195$, NNH = 54 [95% CI: 30; 331]), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,40 [95% CI: 1,15; 1,70], $p = 0,0009$, NNH = 39 [95% CI: 25; 93]), skurcze mięśni (RR = 1,79 [95% CI: 1,45; 2,22], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 19; 39]), katar (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,78], $p = 0,0008$, NNH = 41 [95% CI: 26; 97]), hemoroidy (RR = 1,51 [95% CI: 1,21; 1,88], $p = 0,0003$, NNH = 39 [95% CI: 25; 82]), zmniejszenie masy ciała (RR = 2,57 [95% CI: 1,98; 3,33], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 16; 28]), lęk (RR = 1,40 [95%

CI: 1,10; 1,77], $p = 0,0062$, NNH = 56 [95% CI: 33; 192]), hipokaliemia (RR = 1,58 [95% CI: 1,24; 2,02], $p = 0,0003$, NNH = 42 [95% CI: 28; 89]) i hipomagnezemia (RR = 1,93 [95% CI: 1,48; 2,52], $p < 0,0001$, NNH = 33 [95% CI: 24; 55]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii P+T+CTH stwierdzono: ból stawów (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0041$, NNT = 27 [95% CI: 16; 82]), zaparcia (RR = 0,92 [95% CI: 0,84; 1,00], $p = 0,0487$, NNT = 39 [95% CI: 20; 5204]), ból mięśni (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,97], $p = 0,0070$, NNT = 29 [95% CI: 17; 104]), obrzęk obwodowy (RR = 0,85 [95% CI: 0,76; 0,96], $p = 0,0090$, NNT = 34 [95% CI: 20; 135]), zmniejszona liczba białych krwinek (RR = 0,80 [95% CI: 0,68; 0,95], $p = 0,0083$, NNT = 42 [95% CI: 24; 160]), nadciśnienie (RR = 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97], $p = 0,0266$, NNT = 75 [95% CI: 40; 611]) i zwiększenie masy ciała (RR = 0,46 [95% CI: 0,34; 0,62], $p < 0,0001$, NNT = 35 [95% CI: 25; 56]).

Wśród analizowanych **ciężkich AEs**, tylko biegunka występowała znamienne częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 3,28 (95% CI: 1,94; 5,55), $p < 0,0001$, NNH = 59 (95% CI: 42; 101). Natomiast w przypadku poszczególnych **zdarzeń niepołączanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia**, w większości porównań nie obserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się AEs po stronie P+T+CTH stwierdzono w przypadku biegunki, RR = 2,26 (95% CI: 2,07; 3,32), $p < 0,00001$, NNH = 17 (95% CI: 14; 22) oraz niedokrwistości, RR = 1,47 (95% CI: 1,16; 1,85), $p = 0,0013$, NNH = 46 (95% CI: 29; 115).

Wykazano też, że **zdarzenia kardiologiczne** określone jako główne były stosunkowo rzadkie i odnotowano je u 21 (0,9%) osób z grupy P+T+CTH oraz 11 (0,5%) w grupie PBO+T+CTH. Podobnie było z kardiologicznymi zdarzeniami

drugorzędowymi, które stwierdzono u odpowiednio 2,9% i 3,0% chorych. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi interwencjami dla tych grup zdarzeń sercowych. W większości analizowanych kardiologicznych AEs nie było istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Znamiennej niekorzyści na rzecz terapii P+T+CTH stwierdzono jedynie dla niewydolności serca III lub IV NYHA i istotnego zmniejszenie LVEF. W najdłuższej medianie okresu obserwacji RR wyniósł 2,62 (95% CI: 1,09; 6,25), $p = 0,0305$, NNH = 213 (95% CI: 114; 1693). Podobnie było w przypadku nieco krótszego okresu obserwacji o medianie 101 miesięcy (RR dla populacji ITT wyniósł 2,71 [95% CI: 1,06; 6,92], $p = 0,0367$, NNH = 235 [95% CI: 123; 2419]). Dla tego okresu podano jednocześnie informacje o częstości tego zdarzenia w podgrupie pacjentów stosujących antracykliny i bez takiego leczenia – odpowiednio RR wyniósł w nich 2,89 (95% CI: 1,04; 8,01), $p = 0,0411$, NNH = 201 (95% CI: 105; 2574) i 1,93 (95% CI: 0,18; 21,24), $p = 0,5904$. Może to sugerować, że efekt w populacji ogólnej może wynikać z zastosowania schematu chemioterapii z udziałem antracyklin

Dodatkowo podano, że 6/2364 (0,3%) chorych w grupie P+T+CTH przerwało terapię z powodu **zdarzenia anafilaktycznego/nadwrażliwości**. Wśród nich 4 uznano za związane z terapią anty-HER2. Nie zgłoszono żadnego takiego przypadku zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu. Wszystkie reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości ustąpiły. Częstość występowania opisywanych AEs zarówno ogółem, jak i w ≥ 3 . stopniu nasilenia była najwyższa na początku leczenia i zmniejszała się w późniejszych cyklach. Zdecydowana większość zdarzeń w 3. stopniu nasilenia wystąpiła podczas fazy chemioterapii.

Badania kliniczne z randomizacją – leczenie neoadjuwant + adjuwant (PEONY): P+T+CTH vs PBO+T+CTH

Badanie PEONY (NCT02586025) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo. Metodyka badania zakładała włączenie pacjentek z Azji (głównie z Chin, Tajwanu, Korei Południowej i Tajlandii), z potwierdzonym HER2-dodatnim wczesnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Celem była ocena leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem (grupa P+T+CTH) w porównaniu z placebo, trastuzumabem i docetakselem (grupa PBO+T+CTH). Badanie finansowane było przez F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Populację docelową raportu stanowiły chore na inwazyjnego HER2-dodatniego raka piersi, we wczesnym stadium, z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cN+) z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR (ypT0/is N0)) – w przypadku chorych z zastosowanym systemowym leczeniem przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa). W badaniu PEONY chore otrzymywały leczenie neoadjuwantowe, jednak włączano do niego chore bez względu na obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych. Poszukiwana populacja cN+ stanowi jedynie jedną z podgrup, wyróżnioną na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji (nie stanowiła czynnika stratyfikacyjnego).

Analiza pierwotna (DCO: 23.10.2017) wykonywana była bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek. Natomiast analiza końcowa – długoterminowe wyniki oceny EFS, DFS i OS dotyczyły okresu 5 lat obserwacji (DCO: 30.07.2021). Mediana Okresu obserwacji dla całej populacji ITT wyniosła ok. 63 miesiące – 62,9 miesiące (zakres: 1,3-70,1) w grupie z

pertuzumabem i 62,3 miesiące (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo.

W badaniu PEONY 329 pacjentek poddano randomizacji (219 do grupy P+T+CTH, 110 do grupy PBO+T+CTH), etap leczenia neoadjuwantowego ukończyło 97,7% osób w grupie P+T+CTH i 98,2% w grupie PBO+T+CTH. Do etapu operacji chirurgicznej przystąpiło 216 (95,9%) pacjentek z grupy pertuzumabu i 109 (95,5%) z grupy placebo. W fazie adjuwantowej leczenie chemioterapią kontynuowało odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%) pacjentek, a leczenie adjuwantowe anty-HER2 odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%).

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności prowadzona była w populacji chorych poddanych randomizacji (ITT). Ocenę przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą (EFS) i przeżycie całkowite (OS) analizowano w populacji ITT, a przeżycie wolne od choroby (DFS) – w populacji chorych poddanych operacji. Wyniki analizowano w 5-letnim okresie obserwacji.

Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS). Wykazano istotne statystycznie wydłużenie EFS u chorych w grupie P+T+CTH w porównaniu do grupy PBO+T+CTH.

- W podgrupie chorych z cN+ mediany EFS nie zostały osiągnięte; zdarzenia związane z chorobą wystąpiły odpowiednio u 18,1% vs 28,4% chorych, **HR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,97)**;
- W populacji ITT zdarzenia związane z chorobą wystąpiły odpowiednio u 14,6% vs 24,5% chorych, **HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,89)**. 3-letnie EFS wyniosło 88,9% vs 79,7%, a 5-letnie – 84,8% vs

73,7%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). Wykazano istotne statystycznie wydłużenie DFS u chorych w grupie P+T+CTH w porównaniu do grupy PBO+T+CTH.

- W podgrupie chorych z cN+ mediany DFS nie zostały osiągnięte; choroba lub zgon wystąpiły odpowiednio u 17,1% vs 27,4% chorych, **HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98)**;
- W populacji ITT choroba lub zgon wystąpiły odpowiednio u 13,8% vs 23,8% chorych, **HR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88)**. 3-letnie DFS wyniosło 90,1% vs 81,1%, a 5-letnie – 86,0% vs 75,0%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Przeżycie całkowite (OS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite.

- Brak wyników w podgrupie chorych z cN+;
- W populacji ITT zgony raportowano odpowiednio u 5,5% vs 10,0% chorych, **HR = 0,53 (95% CI: 0,23; 1,19)**. 3-letnie OS wyniosło 97,0% vs 91,0%, a 5-letnie – 93,9% vs 90,0%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Wyniki dostępne były tylko dla całej włączonej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych cN+.

Poszczególne kategorie AEs raportowano z podobną częstością w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH:

- AEs ogółem: 100% vs 99,1%;
- AEs o nasileniu 5 stopnia (skutkujące zgonem): 0,9% vs 1,8%;
- AEs skutkujące zakończeniem leczenia: 0,9% vs 0,0%;
- modyfikacja leczenia z powodu AEs: 18,8% vs 15,5%;
- nie odnotowano przypadków AESI.

Najczęstsze AEs (o częstości powyżej 50% w obu grupach) raportowano z podobną częstością w obu grupach:

- neutropenia: 70,6% vs 66,4%;
- leukopenia: 61,9% vs 60,9%;
- łysienie: 52,8% vs 50,9%.

Istotnie statystycznie częściej w grupie P+T+CTH, w porównaniu do PBO+T+CTH, raportowano:

- biegunka: 40,8% vs 17,3%, RR = 2,36 (95% CI: 1,52; 3,67), p = 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 8);
- zakażenie górnych dróg oddechowych: 26,6% vs 12,7%, RR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,58), p = 0,0071, NNH = 8 (95% CI: 5; 19).

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia w trakcie całego badania PEONY wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach: 70,6% i 68,2%, odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH i były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa dla chemioterapii. Najczęstszymi AEs ≥ 3 stopnia były:

- neutropenia: 59,2% vs 55,5%;
- leukopenia: 34,4% vs 34,5%.

Ciężkie AEs raportowano z podobną częstością w obu grupach: 17,0% vs 13,6%, odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH. SAEs obejmowały:

- gorączka neutropeniczna: 4,1% vs 2,7%;

- mielosupresja: 1,4% vs 0,0%;
- zapalenie płuc: 1,8% vs 0,9%.

Zdarzenia sercowe występowały rzadko. Zdarzenia związane ze znacznym spadkiem LVEF wystąpiły u 2 pacjentek w każdej z grup (0,9% vs 1,8%). Nie stwierdzono pierwotnych zdarzeń sercowych (takich jak niewydolność serca [klasyfikacja czynnościowa NYHA III lub IV] i znaczny spadek LVEF), ani wtórnych zdarzeń sercowych.

Badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej (BERENICE): P+T+CTH w 2 kohortach różniących się schematami CTH

Badanie BERENICE było wieloośrodkowym badaniem klinicznym II fazy bez randomizacji, *open-label*, prowadzonym w dwóch kohortach, w których chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi poddano leczeniu neoadjuwantowemu pertuzumabem z trastuzumabem i standardową chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanie, a po leczeniu chirurgicznym kontynuowano pertuzumab z trastuzumabem, do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Dwie kohorty badania różniły się zastosowanym schematem chemioterapii (ddAC, a następnie paklitaksel lub FEC, a następnie docetaksel), w obu stosowano trastuzumab i pertuzumab w identycznych dawkach, liczbie cykli i etapach leczenia. Schemat CTH był wskazywany przez lekarza prowadzącego, a badanie nie miało na celu porównywania kohort. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego.

W przeglądzie uwzględniono wyniki analizy końcowej, obejmującej etap leczenia adjuwantowego lub szerszego (całe leczenie okołoooperacyjne, cały okres badania) oraz okres obserwacji po zakończeniu leczenia (TFFU; ang. *Treatment-Free Follow Up*). W ocenie skuteczności dla populacji z cN+ dostępne były wyniki oceny

przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS); przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie całkowite (OS) i bezpieczeństwo oceniono wyłącznie w populacji ITT.

Skuteczność praktyczna

W okresie obserwacji o medianie 5,4 roku, u pacjentek leczonych pertuzumabem i trastuzumabem w kohortach ddAC→PXL+P+T (N = 199) i FEC→DXL+P+T (N = 202) uzyskano następujące wyniki, odpowiednio:

- **przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS):** w subpopulacji z cN+ mediana EFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie EFS wyniosło 88,6% (95% CI: 82,1%; 95,1%) i 88,9% (95% CI: 83,2%; 94,6%); w populacji ITT mediana EFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie EFS wyniosło 90,8% (86,5%; 95,2%) i 89,2% (84,8%; 93,6%);
- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):** w populacji ITT mediana IDFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 4-letnie IDFS wyniosło 92,6% (95% CI: 88,7%; 96,5%) i 91,1% (95% CI: 87,0%; 95,1%); wznowę inwazyjnego raka piersi odnotowano u 7,5% i 12,6% chorych, wznowy odległe (6,5% i 6,6%) stwierdzano częściej niż regionalne (1,0% i 2,0%) i miejscowe (1,0% i 2,0%), wznowy w OUN były rzadkie (2,0% i 3,5%);
- **przeżycie całkowite (OS):** w populacji ITT mediana OS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie OS wyniosło 96,1% (95% CI: 93,3%; 98,9%) i 93,8% (95% CI: 90,3%; 97,2%); wszystkie zgony (n = 7 i 13; 3,5% i 6,6%) wystąpiły w trakcie TFFU, główną przyczyną była progresja raka piersi (2,0% i 6,1%).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji chorych, które otrzymały ≥1 dawkę leku. Wyniki dostępne były tylko dla całej włączonej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych z cN+.

Profil AEs w okresie leczenia adjuwantowego – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- **AEs ogółem:** 94,5% i 90,0%, w większości o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, najczęściej biegunka (7,2% i 18,4%) i zmniejszenie LVEF (7,7% i 10,0%);
- **AEs w stopniu ≥3:** 12,7% i 21,1%, najczęściej zmniejszenie LVEF (2,8% i 3,2%), niemyt żołądkowo-jelitowy (0 i 2,1%), popromienne uszkodzenie skóry (0,6% i 2,1%) i nadciśnienie tętnicze (0,6% i 2,1%);
- **AEs ciężkie:** 8,3% i 8,9%, nie odnotowano zgonów, najczęściej zmniejszenie LVEF (1,1% i 2,1%) i zapalenie piersi (1,1% i 0);
- **AEs o podejrzanym związku z pertuzumabem:** 57,5% i 63,2%;
- **AEs w trakcie wlewu pertuzumabu:** 1,1% i 0,5%;
- **AEs podlegające monitorowaniu** - najczęściej zgłaszane: wysypka (32,6% i 32,1%), biegunka (14,4% i 23,7%), zmniejszenie LVEF (8,3% i 10,5%), zapalenie błon śluzowych (5,5% i 12,1%), reakcje związane z wlewem (7,4% i 3,9%);
- **modyfikacja leczenia z powodu AE:** wycofanie pertuzumabu – 4,4% i 5,3%; wstrzymanie/opóźnienie dawki pertuzumabu – 12,2% i 14,7% (najczęściej jednorazowo, dwukrotnie lub częściej

wstrzymanie/opóźnienie dawki pertuzumabu było rzadkie – 0,6% i 2,6%).

Profil AEs w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (TFFU) – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- AEs ogółem: 1,5% i 3,5%;
- AEs w stopniu ≥ 3 : 1,0% i 2,5%;
- AEs ciężkie: 1,5% i 3,5%;
- drugi pierwotny nowotwór złośliwy (inny niż rak piersi): 0 vs 3,0%;
- zgon z powodu AE: 0,5% [n = 1] vs 0;
- bezpieczeństwo kardiologiczne: zmniejszenie LVEF (0,5% [n = 1] vs 0,5% [n = 1]), niewydolność serca (0 vs 0,5% [n = 1]).

Bezpieczeństwo kardiologiczne – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- w okresie leczenia adjuwantowego: niewydolność serca (HF; ang. *Heart Failure*) klasy III/IV wg NYHA – 0 i 0,5%; HF ogółem – 0 i 1,1%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ – 7,7% i 10,5% (potwierdzone – 2,8% i 3,2%); ≥ 1 istotny spadek LVEF – 5,0% i 7,4%; zmniejszenie LVEF ogółem – 8,3% i 10,5%;
- w okresie TFFU: HF klasy III/IV wg NYHA – 0 i 0,5%; HF ogółem – 0 i 0,5%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ – 6,0% i 3,5% (potwierdzone – 3,0% i 1,0%); ≥ 1 istotny spadek LVEF – 3,0% i 2,5%;
- w całym okresie obserwacji w badaniu (neoadjuwant + adjuwant + TFFU): HF klasy III/IV wg NYHA – 1,5% i 1,0%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ – 13,6% i 12,1%; najwięcej pierwszorazowych zdarzeń HF klasy III/IV wg NYHA (n = 3) wystąpiło w okresie leczenia

neoadjuwantowego, po 1 dodatkowym zdarzeniu – w fazie adjuwantu i TFFU;

- zmiana wartości LVEF w okresie badania: w trakcie leczenia anty-HER2 obserwowano stopniowe zmniejszanie się średnich LVEF, a następnie powrót do wartości bliskich wyjściowym w okresie TFFU (w obu kohortach); w momencie ostatniej oceny średnia LVEF była niższa od wartości wyjściowej o przeciętnie 2,33 (95% CI: 0,98; 3,67) i 2,01 (95% CI: 0,69; 3,34);
- ustąpiło 92,3% i 100% epizodów obniżenia LVEF oraz 80,0% (4/5) i 100% (3/3) zdarzeń HF w klasie NYHA II-IV.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (NeoPearl): P+T+CTH vs T+CTH

NeoPearl to wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną (kategoria IIID). Jest to badanie prowadzone rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, z ang. *real-world data*) 17 włoskich ośrodków onkologicznych. Badanie oceniało praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu z lub bez pertuzumabu (porównywane kohorty) w leczeniu neoadjuwantowym oraz jego kontynuację także po operacji w ramach terapii adjuwantowej.

Analizie poddano populację chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z nadekspresją HER2 w stadium II lub III. W badaniu wyróżniono 2 kohorty:

- **Kohorta P+T+CTH (eksperymentalna)**: pacjentki, u których zastosowano terapię okołoperacyjną obejmującą pertuzumab, trastuzumab i chemioterapię (137 chorych),

- **Kohorta T+CTH (kontrolna):** pacjentki poddane terapii okołoperacyjnej z użyciem trastuzumabu i chemioterapii, bez dodania pertuzumabu (134 chore).

W badaniu wyróżniono również w wyniki w podgrupie chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+): N=102 w kohorcie P+T+CTH i N=48 w kohorcie T+CTH.

Przydział pacjentów do konkretnej interwencji był wynikiem niezależnych decyzji klinicznych w ośrodkach leczenia. Obie grupy pochodzą z tego samego rejestru oraz dotyczą tego samego okresu oceny.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych i uzyskało maksymalną ocenę 9/9 w skali NOS dla badań kohortowych.

Analiza została wykonana dla odcięcia danych 20 września 2022 r., przy medianie okresu obserwacji 59,5 miesięcy (95% CI: 53,2; 65,9) – był to okres wystarczająco długi do oceny zakładanego 5-letniego EFS.

Wyniki przedstawiono w całej włączonej populacji, a także w populacji dopasowanej PSM (ang. *Propensity Score Matching*).

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności wykonywano w całej włączonej populacji chorych, które otrzymały leczenie – zgodnie z przydziałem do kohort na etapie leczenia neoadjuwantowego: P+T+CTH i T+CTH.

Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), jeden z głównych punktów końcowych, def. go jako czas od momentu operacji do wystąpienia nawrotu choroby, przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ogółem wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od zdarzenia w kohorcie P+T+CTH w porównaniu do kohorty T+CTH:

- W populacji ogólnej HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,041; 5-letnie EFS: 93,4% (95% CI: 89,1; 97,1) vs 81,3% (95% CI: 74,6; 88,1), p = 0,030;
- W analizie dla populacji dopasowanej metoda PSM potwierdzono wyniki: HR = 0,37 (95% CI: 0,15; 0,93), p = 0,035; 5-letnie EFS: 87,4% (76,6; 98,2) vs 74,1% (64,1; 84,1), p = 0,038.
- W podgrupie cN+ również potwierdzono istotną korzyść z dodania pertuzumabu do terapii T+CTH, 5-letnie EFS: 95,1% (95% CI: 91,2; 99,0) vs 62,5% (95% CI: 47,9; 77,1), p ≤ 0,001; także dla populacji dopasowanej PSM: p = 0,009

Przeżycie całkowite (OS). Z uwagi na niską liczbę zdarzeń (zgonów) i wynikającą z niej niską moc statystyczną, analiza przeżycia całkowitego (OS) nie była możliwa do wykonania. Autorzy badania podkreślają potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań prowadzonych w warunkach rzeczywistych RWD.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w całej populacji chorych, które otrzymały leczenie, która objęła wszystkie włączone pacjentki.

Ocena kardiologiczności wykonana u wszystkich pacjentek. Częstość występowania kardiologicznych AEs nie różniła się istotnie między kohortami P+T+CTH i T+CTH:

- AEs kardiologiczne ogółem: 10,2% vs 4,4%, a o nasileniu ≥3 stopnia: 3,6% vs 1,5%;
- główne AEs kardiologiczne: nieprawidłowości odcinka ST, tachykardia zatokowa oraz przemijające obniżenie LVEF.

Hematologiczne AEs występowały częściej w kohorcie T+CT. Jedyne istotne statystycznie różnice między kohortami P+T+CTH i T+CTH wykazano dla:

- neutropenii ogółem: 21,9% vs 47,0%, RR = 0,47 (95% CI: 0,32; 0,67), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 8),
- neutropenii ≥ 3 stopnia: 5,1% vs 15,7%, RR = 0,33 (95% CI: 0,14; 0,74), $p = 0,0075$, NNT = 10 (95% CI: 6; 30).

Niehematologiczne AEs występowały z liczbowo większą częstością w kohorcie T+CTH, ale nie różniły się istotnie statystycznie między kohortami.

Uzupełniający przegląd systematyczny dla postaci SC-FDC

Metodyka przeglądu uzupełniającego była spójna z analizą główną, z wyjątkiem modyfikacji kryteriów PICOS. Do przeglądu uzupełniającego włączono dwa badania kliniczne z randomizacją – FeDeriCa i PHranceSCa. Z uwagi na odmienny zakres celów i punktów końcowych ocenionych we włączonych badaniach, 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.

Analiza przeprowadzona 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 niegorzej (*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). Wnioski z analizy farmakokinetycznej zostały wsparte analizą skuteczności, na podstawie porównania prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (tpCR). W populacji ITT nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PT i IV-P+T w prawdopodobieństwie uzyskania tpCR; 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 długoterminowej analizie skuteczności w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonej po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji powyżej 51 miesięcy), grupy leczone SC-FDC-PT i IV-P+T były zbliżone pod względem przeżycia bez choroby 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 neoadjuwantowego (badanie FeDeriCa), jak i leczenia adjuwantowego (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 PHranceSCa (leczenie adjuwantowe) potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w okresach leczenia SC-FDC-PT względem cykli, w których stosowano IV-P+T, w szczególności – miejscowych reakcji

związanych z podaniem. 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. Odnotowane zwiększenie częstości miejscowych reakcji związanych z podaniem (w przypadku postaci SC) nie wpływało ujemnie na jakość życia chorych.

Po przyjęciu terapii anty-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PT i IV-P+T) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,51; 90,15) pacjentek wskazało SC-FDC-PT jako preferowaną formę terapii anty-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-PT do kontynuacji terapii adjuwantowej (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-PT względem IV-P+T (przy gorszym wyniku tylko w jednej domenie, wpływu na funkcjonowanie fizyczne). W drogi podania ocenie z perspektywy personelu medycznego konsekwentnie wskazywano na znaczące uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego, skutkujące ograniczeniem ryzyka błędów w podawaniu leków, zwiększeniem elastyczności i możliwości optymalizowania przebiegu terapii anty-HER2 w ośrodku oraz zmniejszeniem obciążenia personelu medycznego.

Wnioski

Celem okołooperacyjnego leczenia wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi jest minimalizacja ryzyka wznowy nowotworu po leczeniu chirurgicznym, a ostatecznie – całkowite wyleczenie. Rak piersi HER2-dodatni jest podtypem nowotworu piersi o szczególnie agresywnym przebiegu. Przełomem w leczeniu tego typu raka piersi było wprowadzenie do terapii okołooperacyjnej leczenia ukierunkowanego molekularnie. Pertuzumab stanowi istotne rozszerzenie standardowej terapii anty-HER2, wykazując mechanizm działania komplementarny wobec trastuzumabu poprzez wiązanie się z odmienną, drugą domeną zewnątrzkomórkową receptora HER2.

W leczeniu wczesnego raka piersi wyjściowa obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych należy do najważniejszych czynników pogarszających rokowanie. Obecnie w Polsce pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych i dużym guzem mogą otrzymać tylko krótki kurs leczenia „podwójną blokadą” anty-HER2 (3-6 cykli) z udziałem pertuzumabu, w ramach terapii neoadjuwantowej. Chore z guzem mniejszym niż 2 cm nie są uprawnione do refundacji pertuzumabu na żadnym etapie leczenia, podobnie jak pacjentki, u których jako pierwotne leczenie zastosowano zabieg chirurgiczny, bez wstępnego leczenia systemowego, a dodatni stan węzła chłonnego stwierdzono dopiero w badaniu patologicznym. W przypadku chorych z N+, u których po leczeniu neoadjuwantowym nie uzyskano całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (brak tpCR, tj. inwazyjna choroba resztkowa) możliwa jest intensyfikacja leczenia systemowego z zastosowaniem, pooperacyjnie, trastuzumabu emtanzyny. Pacjentki z N+ z tpCR, tj. bez choroby resztkowej po neoadjuwancji, są obecnie pozbawione opcji intensyfikacji leczenia pooperacyjnego, mimo danych obserwacyjnych

wskazujących, że pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe z udziałem leków anty-HER2 mają one nadal większe ryzyko wznowy, niż pacjentki bez zajętych wyjściowo węzłów chłonnych.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zgromadzono wiarygodne dowody naukowe potwierdzające, że roczne, okołoopercyjne leczenie pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią, które może być realizowane wyłącznie jako adjuwant lub z podziałem na etap przedoperacyjny i adjuwantowy, prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od inwazyjnego nowotworu u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Ta istotna klinicznie korzyść jest uzyskiwana przy niewielkim, akceptowalnym ryzyku dodatkowej toksyczności i brakiem negatywnego wpływu na jakość życia chorych. W kluczowych badaniach efektywności klinicznej, przeprowadzonych w długoletniej obserwacji, stosowano dożylnie formułacje pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) i trastuzumabu, niemniej w przeglądzie uzupełniającym wykazano, że terapia prowadzona z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych (produkt leczniczy Phesgo®) jest nie mniej skuteczna i bezpieczna od leczenia skojarzonego jednoskładnikowymi produktami dożylnymi, przy dodatkowych korzyściach dla pacjentek i świadczeniodawców. Korzyści ze stosowania podskórnej, wygodniejszej i szybszej w stosowaniu formy podania pertuzumabu z trastuzumabem, będą zauważalne szczególnie w leczeniu adjuwantowym,

obejmującym kilkanaście cykli samej terapii anty-HER2 na ogół podawanych bez skojarzenia z dożylną chemioterapią.

Niezaspokojone potrzeby medyczne grup pacjentek składających się na populację wnioskowanego programu lekowego stanowią konieczną do wypełnienia lukę w aktualnym programie lekowym, w zakresie leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Rozszerzenie refundacji pertuzumabu, obejmujące zarówno postać dożylną, jak i ułatwiającą aplikację formę podskórną, o leczenie adjuwantowe, pozwoli na pełne wdrożenie rekomendowanych schematów leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Zapewnienie opieki zgodnej z aktualną wiedzą medyczną istotnie zwiększy odsetek pacjentek osiągających trwałe wyleczenie. Mając na uwadze szczególnie młody wiek kobiet zapadających na HER2-dodatniego raka piersi, poza oczywistą korzyścią dla samych chorych, wnioskowane leczenie będzie związane także z korzyściami dla społeczeństwa, wynikającymi z możliwości pełnego powrotu przez wyleczone pacjentki do życia społecznego i zawodowego.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem prezentowanej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem, w leczeniu adjuwantowym, u dorosłych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściową obecnością zajętych węzłów chłonnych (N+) – stanowiących czynnik wysokiego ryzyka wznowy.

Przedmiotem oceny jest terapia realizowana poprzez zastosowanie:

- preparatu zawierającego pertuzumab do wlewów dożylnych (IV, ang. *intravenous*), w skojarzeniu z odrębnym preparatem zawierającym trastuzumab (w postaciach aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej) – ocena produktu leczniczego Perjeta®

lub

- jednego preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach (FDC, ang. *fixed-dose combination*), w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC, ang. *subcutaneous*) – ocena produktu leczniczego Phesgo®.

Określenie „rak wczesny” jest w analizie stosowane jako synonim raka bez przerzutów odległych, z uwzględnieniem stadium miejscowo zaawansowanego, operacyjnego lub potencjalnie operacyjnego (po wstępnym leczeniu systemowym).

2 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, 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i 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 [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] 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. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również doniesienia z konferencji i kongresów następujących towarzystw naukowych (przeszukiwano doniesienia z lat 2018–2026 r., w dniu 30.03.2026 r.):

- *European Society for Medical Oncology* (ESMO; <https://oncologypro.esmo.org/>);
- *European Breast Cancer Conference* (ECCO; <https://www.sciencedirect.com/journal/european-journal-of-cancer/special-issues>);
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO; <https://www.asco.org/search>);
- *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS; <https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs>; <https://sabcs.multilearning.com/sabcs>);
- *American Association for Cancer Research* (AACR; <https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs>);

oraz serwis internetowy producenta wnioskowanych produktów leczniczych, udostępniający materiały konferencyjne:

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

W celu identyfikacji potencjalnych dodatkowych publikacji i doniesień konferencyjnych przeprowadzono również konsultacje z producentem wnioskowanych leków (zleceniodawcą analizy).

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 jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	pertuzumab[all] OR pertuzumab[nm]
#2	trastuzumab[all] OR trastuzumab[nm] OR trastuzumab[mh]
#3	#1 AND #2
#4	breast cancer[all] OR breast neoplasms[mh]
#5	early[all]
#6	non-metastatic[all]
#7	adjuvant[all]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#3 AND #4 AND #8

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
#1	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab) AND [embase]/lim
#2	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim
#5	early AND [embase]/lim
#6	'non metastatic' AND [embase]/lim
#7	adjuvant AND [embase]/lim
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#3 AND #4 AND #8

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
#1	pertuzumab
#2	trastuzumab
#3	#1 AND #2
#4	[mh "breast cancer"] OR breast cancer
#5	early
#6	"non metastatic"
#7	adjuvant
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#3 AND #4 AND #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 25.03.2026 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Perjeta/Phesgo 2026*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	• potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi • rak HER2-dodatni – udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ / w badaniu ISH) • stadium zaawansowania nowotworu – rak wczesny (stadium I-III, w tym rak miejscowo zaawansowany i zapalny), oraz: ○ w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego (w tym zawierającego terapię anty-HER2): jeśli obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+) oraz w materiale pooperacyjnym uzyskana jest całkowita odpowiedź patologiczna definiowana jako tpCR (ypT0/is N0) ○ w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) jeśli stwierdzona jest obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+) W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (cN+ po neoadjuwancie lub pN+ w przypadku pacjentek leczonych chirurgicznie bez uprzedniej chemioterapii neoadjuwantowej) dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, o ile w ocenie skuteczności wyodrębniono wyniki dla subpopulacji z, odpowiednio, cN+ lub pN+. W przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją przeprowadzonych w populacji chorych z cN+ po neoadjuwancie oraz tpCR dopuszczano włączenie badań przeprowadzonych w szerszej populacji chorych (bez względu na odpowiedź patologiczną, o ile nie wykluczano chorych z tpCR). W ocenie bezpieczeństwa dopuszczano badania/dane uzyskane w szerszej populacji chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi (o ile nie wykluczano chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych). • przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym • frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) co najmniej 50% • sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG	• rak HER2-ujemny lub z niską ekspresją HER2 bez amplifikacji genu HER2 (HER2-low) • niestandardowa ocena podtypu molekularnego raka piersi (inna niż IHC i/lub ISH) • rak nieoperacyjny, w tym nieoperacyjny rak miejscowo zaawansowany (pacjentki w stadium III, niekwalifikowane do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stadium IV) • populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania (z uwzględnieniem chorych na raka przerzutowego) lub podtypu molekularnego albo brak informacji na temat stadium zaawansowania • populacja wyłącznie bez wyjściowo zajętych węzłów chłonnych • populacja po leczeniu neoadjuwantowym wyłącznie z inwazyjną chorobą resztkową (bez odpowiedzi patologicznej) • w ocenie skuteczności nie wyodrębniono podgrupy z zajęciem węzłów chłonnych, a nie oceniano bezpieczeństwa • populacja po eksperymentalnym (niestandardowym) leczeniu neoadjuwantowym
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem [P] w skojarzeniu z trastuzumabem [T] (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab	• niestandardowa chemioterapia, niezgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej dla chorych z wysokim ryzykiem wznowy: schematy bez platyny lub

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH] - całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego przedoperacyjnie- neoadjuwant i adjuwant łącznie) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających pertuzumab (Perjeta®) i trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce) lub produktu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab (Phesgo®)* - w leczeniu okołooperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)	antracykliny (wyłącznie taksan) albo bez taksanu - brak chemioterapii w leczeniu okołooperacyjnym (tj. przed lub po leczeniu chirurgicznym) lub chemioterapia skrócona - skrócone leczenie anty-HER2 (zaplanowane leczenie anty-HER2 krótsze niż 12 miesięcy/18 podań) - leczenie okołooperacyjne zawierające lek o innym działaniu niż standardowa chemioterapia (np. inny lek anty-HER2 niż oceniane, inhibitor punktów kontrolnych układu odpornościowego, lek antyangiogeny) - inne eksperymentalne terapie okołooperacyjne, w tym strategię deeskalacyjną - pertuzumab stosowany wyłącznie neoadjuwantowo lub populacja mieszana (część pacjentek nieleczone adjuwantowo pertuzumabem) lub brak wyników obejmujących fazę pooperacyjną leczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (+/- placebo) [T] i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH] - całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie - dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce)* - w leczeniu okołooperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań) W przypadku badań z nieodpowiednim komparatorem lub bez grupy kontrolnej do analizy włączano dane z grupy/kohorty poddanej ocenianej interwencji.	postępowanie w grupie kontrolnej inne, niż w grupie interwencji (jedyna różnica pomiędzy grupami powinna polegać na braku pertuzumabu w leczeniu anty-HER2)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) / śmiertelność - przeżycie wolne od (lub czas do): - choroby (nowotworowej), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem <i>raka in situ</i>) - wznowy (raka piersi), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem <i>raka in situ</i>) - zdarzeń związanych z chorobą (nowotworową) - jakość życia / PROs - bezpieczeństwo W przypadku badań, w których pacjentki z wyjściowo zajęтым/i węzłem/ami chłonnym/i stanowiły podgrupę,	- wyniki dotyczące wyłącznie przedoperacyjnego etapu leczenia (neoadjuwantu): odpowiedź patologiczna (tpCR) / chłoba resztkowa (RD), odpowiedź kliniczna lub radiologiczna guza na leczenie - bezpieczeństwo wyłącznie leczenia neoadjuwantowego - farmakokinetyka/farmakodynamika leków - biomarkery niestosowane w rutynowej praktyce klinicznej i inne parametry laboratoryjne bez znaczenia klinicznego (bez

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	do analizy ekstrahowano wyniki uzyskane w tej podgrupie oraz w populacji ITT badania. [^] W przypadku badań obejmujących etapy neoadjuwantu i adjuwantu (postneoadjuwantu) do analizy ekstrahowano wyniki oceny obejmującej etap adjuwantowy (w tym wyniki całej terapii wczesnego raka piersi) oraz okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.	wpływu na postępowanie / ścieżkę pacjenta) • wyniki zebrane wyłącznie przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego: odpowiedź guza na leczenie neoadjuwantowe (patologiczna, kliniczna, radiologiczna, metaboliczna), możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi, bezpieczeństwo oceniane w okresie neoadjuwantu i/lub leczenia chirurgicznego
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	• badania kliniczne (z randomizacją i bez randomizacji, z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej; w tym pragmatyczne i postmarketingowe) i badania obserwacyjne (w tym rejestrowe), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • okres obserwacji (mediana): co najmniej 5 lat	• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, badania <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) • opisy przypadków • analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) • opracowania wtórne • nie uwzględniano doniesień konferencyjnych poprzedzających artykuł pełnotekstowy, nie zawierających nowych/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej

* w odniesieniu do badań obserwacyjnych przyjmowano założenie, że dawkowanie leków było zgodne z zaleceniami charakterystyk produktów leczniczych, o ile w publikacji nie zaznaczono inaczej;

[^] pełne wyniki analiz w podgrupach, z uwzględnieniem innych podgrup wyodrębnionych z populacjach ITT włączonych badań, zamieszczono w załączniku

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

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 lub bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (i chemioterapią w ramach całego leczenia okołoperacyjnego) [P+T+CTH] w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecnością przerzutu/ów do regionalnego węzła/węzłów chłonnych. W przypadku braku przeglądów ukierunkowanych na ocenę problemu decyzyjnego przyjętego w analizie własnej do przeglądu kwalifikowano opracowania wtórne o szerszym zakresie tematycznym (np. oceniające terapie okołoperacyjne leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, tj. strategii neoadjuwantowych, adjuwantowych oraz neoadjuwant-postneoadjuwant). Nie uwzględniano prac podejmujących ocenę wyłącznie leczenia neoadjuwantowego.

Opracowania wtórne włączano do przeglądu pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę i syntezę wyników włączonych prac (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku. Włączone opracowania 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,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

pod uwagę brano także badania obserwacyjne, oparte na rejestrach i analizy postmarketingowe (o ile tego typu publikacje były dostępne) oraz dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa i 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 dążono 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. We wnioskowaniu 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*), a badania jednoramienne/pojedyncze kohorty – w skali NICE (*NICE 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*).

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 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, Wielka Brytania), 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 systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego 25 marca 2026 roku zidentyfikowano 1325 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (i chemioterapią w ramach całego leczenia okołoperacyjnego) [P+T+CTH] w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecnością przerzutów do regionalnego węzła/węzłów chłonnych. W wyniku tej oceny wybrano 59 prac¹, które poddano analizie na podstawie pełnotekstowych artykułów.

Do przeglądu własnego kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena adjuwantowej terapii P+T+CTH w docelowej populacji, jak i przeglądy o szerzej zdefiniowanej populacji lub interwencji, o ile możliwe było wyodrębnienie wyników co najmniej jednego punktu końcowego skuteczności w docelowej populacji z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (N+) i/lub bezpieczeństwa – w szerszej populacji, dla ocenianej interwencji. Kryteria włączenia spełniło 6 przeglądów systematycznych: *Alhussein 2021, Chen 2019, Giffoni de Mello Morais Mata 2023, Kerr 2022, Li 2020, Yu 2020*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci artykułów pełnotekstowych przedstawiono w załączniku.

W przypadku każdej z włączonych prac analizowany problem decyzyjny był szerszy, niż w analizie własnej: w 1 pracy oceniano zróżnicowane terapie adjuwantowe w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (*Li 2020*), w 3 pracach analizowano w tej populacji łącznie terapie adjuwantowe i neoadjuwantowe (*Kerr 2022, Yu 2020, Giffoni de Mello Morais Mata 2023*), a w 2 pozostałych oceniano pertuzumab, jako terapię dodaną do trastuzumabu, w raku piersi HER2-dodatnim, niezależnie do stadium zaawansowania (*Alhussein 2021, Chen 2019*). Żaden z odnalezionych przeglądów systematycznych nie był ukierunkowany na populację chorych z N+, jednak w dwóch opracowaniach – *Giffoni de Mello Morais Mata 2023* i *Yu 2020* – wyróżniono wyniki oceny skuteczności adjuwantowego leczenia P+T+CTH w tak zdefiniowanej podgrupie. Z pozostałych przeglądów ekstrahowano wyłącznie wyniki oceny bezpieczeństwa adjuwantu P+T+CTH, które w każdym przypadku pochodziło z szerszych populacji (ITT) badań.

Cztery z 6 włączonych przeglądów zawierały ilościową metaanalizę badań pierwotnych, ale tylko w jednej z nich (*Li 2020*) obejmowała ona wyniki odnoszące się do ocenianej interwencji: wyniki dla P+T+CTH

¹ w tym 57 zidentyfikowanych w bazach bibliografii medycznej i 2 dodatkowe – w źródłach uzupełniających (referencje, Google)

pochodziły z 1 RCT, a wyniki dla komparatora T+CTH z metaanalizy ogółu RCTs włączonych do metaanalizy sieciowej (NMA; ang. *Network Meta-Analysis*). Z pozostałych przeglądów ekstrahowano wyniki pojedynczych badań oceniających P+T+CTH.

Ocenę jakości szczegółowo analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2, a wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. W ocenie przeglądów z metaanalizami, w przypadku których metaanalizy nie dotyczyły przedmiotowego problemu decyzyjnego, zastosowano metodykę oceny taką samą, jak w przypadku przeglądów bez metaanalizy (tj. nie oceniano jakości metaanaliz, z których wyników nie korzystano).

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (pytania uznane za kluczowe).

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 3	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11†	Pyt. 13	Pyt. 14	Pyt. 15†	Ocena końcowa
<i>Alhussein 2021</i>	–	–	+/-	–	+	nd.	+	+	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2019</i>	+	+	+	–	+	nd.	–	+/-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Giffoni de Mello Morais Mata 2023</i>	–	–	–	–	–	nd.	–	–	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kerr 2022</i>	–	+	+/-	–	–	nd.	–	–	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Li 2020</i>	–	+	+/-	–	+	+	+	+	+/-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Yu 2020</i>	–	–	+/-	+/-	+	nd.	–	+	nd.	Krytycznie niska wiarygodność

† pytania oceniające metaanalizę ilościową wyników (zastosowano wyłącznie wobec przeglądów, w przypadku których korzystano z wyniku przeprowadzonej metaanalizy; pozostałe przeglądy oceniono jako przeglądy bez metaanaliz)

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR 2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”. Pełna ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów systematycznych (w zakresie oceny adjuwantu P+T+CTH w populacji docelowej) zebrano w tabeli poniżej. Wyniki oceny skuteczności, odnoszące się do poszukiwanej populacji N+ wyróżniono **kolorową czcionką**. Wszystkie wyniki oceny bezpieczeństwa pochodzą z szerszej populacji badań, bez względu na wyjściowy stan węzłów chłonnych.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki†	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą (spełniającą kryteria włączenia)				
Li 2020 <u>Cel:</u> porównanie terapii anti-HER2, stosowanych w leczeniu adjuwantowym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Scientific and Technological Innovation Leading Talent Project of Liaoning Province, Support Project for Young and Technological Innovation Talents of Shenyang	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową - przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, CENTRAL; listy referencji; bazy doniesień konferencyjnych - zakres czasowy wyszukiwania: do 09.11.2019 r. <u>Interwencja:</u> CTH +/- terapia anti-HER2 w leczeniu adjuwantowym <u>Komparator:</u> porównywano terapie oceniane pomiędzy sobą; nie włączano badań porównujących różne schematy CTH lub oceniających leczenie skojarzone anti-HER2 z hormonoterapią <u>Populacja:</u> wczesny rak piersi HER2-dodatni <u>Rodzaj badań:</u> prospektywne badania kliniczne, z co najmniej 2 ramionami <u>Punkty końcowe:</u> skuteczność (EFS/IDFS, OS; ORR, tpCR) i bezpieczeństwo (kardiotoksyczność i inne AEs) <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim; w przypadku mnogich publikacji do jednego badania korzystać z najnowszej; wykluczano przeglądy i opisy przypadków <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W NMA uwzględniono ogółem 17 RCTs, w tym następujące RCTs oceniające adjuwant P+T+CTH w analizowanym wskazaniu: APHINITY (wyniki pierwszej analizy wyników, zaprezentowane podczas SABCS 2019#)	ANALIZA GŁÓWNA: <u>Wyniki porównań pośrednich w ramach NMA – zdarzenie kardiologiczne; ITT:</u> - P+T+CTH vs T[1 rok]+CTH: OR = 1,17 (95% CI: 0,62; 2,14) - P+T+CTH vs T[1 rok] po CTH: OR = 0,59 (95% CI: 0,26; 1,36) <u>Wyniki NMA – SUCRA, bezpieczeństwo kardiologiczne; ITT</u> (w nawiasie podano prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą terapią w rankingu): - P+T+CTH: 29,1% (0) - T[1 rok]+CTH: 37,3% (0) - T[1 rok] po CTH: 12,1% (0) ANALIZA WRAŻLIWOŚCI (po wykluczeniu 2 ramion z podwójną blokadą HER2 z badania ALTTO): <u>Wyniki porównań pośrednich w ramach NMA – zdarzenie kardiologiczne; ITT:</u> - P+T+CTH vs T[1 rok]+CTH: OR = 0,86 (95% CI: 0,56; 1,31) - P+T+CTH vs T[1 rok] po CTH: OR = 2,22 (95% CI: 1,07; 4,61) <u>Wyniki NMA – SUCRA, bezpieczeństwo kardiologiczne; ITT</u> (w nawiasie podano prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą terapią w rankingu): - P+T+CTH: 31,9% (0) - T[1 rok]+CTH: 39,3% (0) - T[1 rok] po CTH: 14,2% (0) WYNIKI POJEDYNCZYCH RCTs	Roczne leczenie uzupełniające (adjuwantowe) trastuzumabem powinno pozostać standardem postępowania u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi, ponieważ cechuje się ono większą skutecznością (od schematów skróconych) przy akceptowalnym odsetku zdarzeń niepożądanych (AE). Skuteczność kliniczną w przypadku nowotworów HR-ujemnych można zwiększyć poprzez dołączenie drugiego leku ukierunkowanego na receptor HER2 do schematu leczenia. Z kolei w przypadkach HR-dodatnich, z chorobą o fenotypie bazalnym, dopuszczalne jest zmniejszenie ryzyka kardiotoksyczności poprzez skrócenie czasu trwania terapii trastuzumabem

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki†	Wnioski
			<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH; ITT:</u> • zdarzenie kardiologiczne: OR = 1,17 (95% CI: 0,93; 1,46) • neutropenia: OR = 1,05 (95% CI: 0,90; 1,22) • biegunka: OR = 2,80 (95% CI: 2,18; 3,60)	
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy (spełniającej kryteria włączenia)				
Alhussein 2021 <u>Cel:</u> ocena ryzyka zdarzeń kardiologicznych u chorych na raka HER2-dodatniego leczonych pertuzumabem <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą^ • przeszukane bazy danych: MEDLINE, Embase, CENTRAL (<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>); rejestry badań klinicznych (<i>ClinicalTrials.gov</i>, <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>); bazy doniesień konferencyjnych (ASCO, SABCS); listy referencji • zakres czasowy wyszukiwania: do 02.2020- 03.2020 <u>Interwencja:</u> pertuzumab, jako terapia dodana, w dowolnym etapie leczenia (neoadjuwant, adjuwant, leczenie choroby przerzutowej) <u>Komparator:</u> terapia tożsama z ocenianą, z wyjątkiem braku pertuzumabu <u>Populacja:</u> dorosłe (>18 lat) chore na HER2-dodatni nowotwór złośliwy w stadium I-IV <u>Rodzaj badań:</u> RCTs III lub II fazy, opublikowane pełnotekstowo lub przedstawione na konferencji (abstrakty); wykluczano próby kliniczne bez randomizacji, badania I fazy i badania obserwacyjne <u>Punkty końcowe:</u> kardiotoksyczność – niewydolność serca (HF) lub bezobjawowa/skąpoobjawowa dysfunkcja lewej komory serca związana ze stosowaniem pertuzumabu, zdefiniowana poprzez zmniejszenie LVEF (LVSD), zgon z przyczyn sercowych, niedokrwienie serca, arytmie, wydłużenie odstępu QT, nadciśnienie tętnicze	W porównaniach oceniających P+T (+CTH) w analizowanym wskaźniku uwzględniono RCTs: • APHINITY (<i>von Minckwitz 2017, Piccart 2019</i>) • PEONY (<i>Shao 2020</i>) – publikacja opisująca wyłącznie okres leczenia neo-adjuwantowego	<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH; ITT:</u> • LVSD: ○ HR = 0,97 (95% CI: 0,70; 1,36) ○ OR_{Peto} = 0,97 (95% CI: 0,69; 1,37)[†] • HF: ○ HR = 2,71 (95% CI: 1,06; 6,92) ○ OR_{Peto} = 2,54 (95% CI: 1,10; 5,86)[†] • zgon z przyczyn sercowych: 1% [n = 1] vs 1% [n = 1] • ustąpienie HF: 7 / 15 (47%) vs 4/6 (67%*)	U chorych na nowotwory złośliwe wykazujące nadekspresję HER2, biorących udział w badaniach klinicznych i poddawanych częstemu monitorowaniu kardiologicznemu, stosowanie pertuzumabu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem HF, nie stwierdzono jednak zwiększonego ryzyka LVSD. Częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była bardzo niska; w związku z tym, pomimo zwiększonego ryzyka HF, nie odradza się stosowania pertuzumabu u chorych z niskim ryzykiem kardiologicznym, kwalifikujących się do leczenia.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki†	Wnioski
Chen 2019 <u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu z pertuzumabem, w porównaniu do trastuzumabu, u chorych na HER2-dodatniego raka piersi <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Inne kryteria:</u> w przypadku dostępności więcej niż jednej publikacji z tego samego badania, korzystano z najnowszej lub najbardziej kompletnej publikacji <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność <u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą^ - przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane, Science Direct, EMBASE; rejestr badań klinicznych (<i>ClinicalTrials.gov</i>); doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, SABCS); listy referencji - zakres czasowy wyszukiwania: 2025 – 30.12.2018 <u>Interwencja:</u> pertuzumab z trastuzumabem (lub trastuzumabem emtanzyną) +/- CTH <u>Komparator:</u> trastuzumab (lub trastuzumab emtanzyna) +/- CTH <u>Populacja:</u> rak piersi HER2-dodatni <u>Rodzaj badań:</u> wszystkie typy badań, badania prospective i retrospektywne <u>Punkty końcowe:</u> tpCR, PFS, OS, AEs – ogółem i w stopniu ≥3, kardiotoksyczność (obniżenie LVEF do <50% lub o ≥10 p.p. względem wartości wyjściowej) <u>Inne kryteria:</u> wykluczano opracowania wtórne; w przypadku mnogich publikacji z badania uwzględniano najaktualniejszą <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających P+T (+CTH) w analizowanym wskaźniku uwzględniono RCTs: APHINITY (<i>von Minckwitz 2017</i>)	<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH; ITT:</u> - AEs częste: - wysypka: OR = 1,27 (95% CI: 1,11; 1,45) - krwawienie z nosa: OR = 1,34 (95% CI: 1,15; 1,56) - zapalenie błon śluzowych: OR = 1,25 (95% CI: 1,09; 1,43) - ból mięśni: OR = 0,88 (95% CI: 0,78; 1,00) - AEs w ≥3 stopniu nasilenia: - neutropenia: OR = 1,04 (95% CI: 0,89; 1,21) - biegunka: OR = 2,62 (95% CI: 2,04; 3,37) - niedokrwistość: OR = 1,47 (95% CI: 1,15; 1,88)	Nasza metaanaliza potwierdza, że połączenie trastuzumabu i pertuzumabu wykazuje wyższą skuteczność niż sam trastuzumab w leczeniu (neo)adjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka wystąpienia akceptowalnej i tolerowalnej toksyczności (wysypka, biegunka, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych, niedokrwistość). Na podstawie analizy podgrup dotyczącej całkowitej odpowiedzi patologicznej, połączenie T+P można uznać za wybór właściwy w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HER2+/HR-. Łączne stosowanie pertuzumabu z innymi lekami celowanymi w HER2 jest zatem obiecujące i skuteczne.
Giffoni de Mello Moraes Mata 2023 <u>Cel:</u> podsumowanie najnowszych dowodów naukowych dotyczących terapii neoadjuwantowych	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy - przeszukane bazy danych: Embase, Medline, Cochrane Library; doniesienia z konferencji onkologicznych - zakres czasowy wyszukiwania: do 01.2022-05.2023	W porównaniach oceniających P+T (+CTH) w analizowanym wskaźniku uwzględniono RCTs:	<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH:</u> - OS, 8 lat: - ITT: 92,7% vs 92,0%, HR = 0,83 (95% CI: 0,68; 1,02); p = 0,078 - IDFS, 8 lat: - ITT: 88,4% vs, 85,8%, HR = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,91) - IDFS, 6 lat:	Żadna z prób klinicznych oceniających nad leczenie adjuwantowe nie wykazała istotnej przewagi w zakresie OS dla pojedynczej w porównaniu z podwójną blokadą HER2. Niemniej, zastosowanie adjuwantowej terapii P+T wykazało istotną statystycznie, choć niewielką korzyść

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki†	Wnioski
i adjuwantowych u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Interwencja:</u> leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe, obejmujące CTH z lub bez antracyklin <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> wczesny, HER2-dodatni rak piersi <u>Rodzaj badań:</u> nie określono <u>Punkty końcowe:</u> nie określono <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	- APHINITY (von Minckwitz 2017, Loibl 2022) - KAITLIN (Krop 2022) - KRISTINE (Hurvitz 2018) - PHERgain (Pérez-García 2021, Cortes 2023) <u>Wyniki w populacji N+ były dostępne z badań:</u> APHINITY, KAITLIN	○ pN+: HR = 0,72 (95% CI: 0,59; 0,87) ○ ITT: bd. <u>RCT KAITLIN (adjuwant) – T-DM1+P+CTH vs P+T+CTH:</u> ● IDFS, 3 lata: ○ pN+: HR = 0,97 (95% CI: 0,71; 1,32); p = 0,83 ○ ITT: 94,2% vs 93,1%, HR = bd.	u wybranych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, wskazując, że największą korzyść z podwójnej blokady odnośną choro z zajęciem węzłów chłonnych (N+) oraz z ujemnym statusem receptora estrogenowego.
Kerr 2022 <u>Cel:</u> zebranie danych naukowych pozwalających na ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla współczesnych opcji leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego, rekomendowanych w aktualnych wytycznych leczenia wczesnego raka piersi <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> <i>Cancer</i>	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy • przeszukane bazy danych: Embase, Medline • zakres czasowy wyszukiwania: bd. <u>Interwencja:</u> terapie adjuwantowe i neoadjuwantowe rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej (Wielka Brytania, Europa, USA), wydanych w latach 2016-2021 <u>Komparator:</u> mniej intensywne opcje terapii <u>Populacja:</u> wczesny rak piersi (nieprzerzutowy) <u>Rodzaj badań:</u> wyszukiwano metaanalizy, w których poszukiwano RCTs okresem obserwacji ≥3 lat, opublikowanych w ≥2008 r. (w przypadku opcji bez metaanaliz wyszukiwano RCTs bezpośrednio) <u>Punkty końcowe:</u> śmiertelność z powodu raka piersi, śmiertelność z innych powodów <u>Inne kryteria:</u> wykluczano doniesienia konferencyjne <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających P+T (+CTH) w analizowanym wskaźniku uwzględniono RCTs: • APHINITY (Piccart 2021)	<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH; ITT:</u> • zgon z powodu AE: RR = 0,75 (95% CI: 0,43; 1,29); p = 0,18 • zgon z przyczyn kardiologicznych: RR = 0,51 (95% CI: 0,09; 2,77); p = 0,35 • zgon z powodu nowotworu (łagodnego, złośliwego lub NOS): RR = 0,78 (95% CI: 0,38; 1,60); p = 0,31 • zgon z przyczyn neurologicznych: RR = na.; p = 0,50	Opcje leczenia zalecane w USA i innych krajach obejmowały CTH (antracykliny, taksany, platyny, kapecytabinę), terapie anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, neratynib), leczenie hormonalne (tamoksyfen, inhibitory aromatazy, ablację/supresję jajników) i bisfosfoniany. Większość porównywanych metod leczenia redukowała śmiertelność z powodu raka piersi lub częstość nawrotów o 10-25%, bez jednoczesnego zwiększenia liczby zgonów z przyczyn innych niż rak piersi. Chemioterapia oparta na antracyklinach oraz radioterapia zwiększały ogólną śmiertelność z przyczyn innych niż nowotwór piersi. Ryzyko związane z antracyklinami wynikało z chorób serca i białaczek. Taksany zwiększały ryzyko wystąpienia białaczki.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki†	Wnioski
<i>Research UK, National Institute for Health Research, National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre</i> Yu 2020 <u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej blokady anty-HER2, opartej na trastuzumabie, w porównaniu z samym trastuzumabem, w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą[^] - przeszukane bazy danych: CENTRAL (<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>), EMBASE, MEDLINE; rejestr badań klinicznych (<i>ClinicalTrials.gov</i>); doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, SABCS); metaanalizy, przeglądy, artykuły wstępne - zakres czasowy wyszukiwania: do 12.2018 r. <u>Interwencja:</u> terapia anty-HER2 z udziałem trastuzumabu (neoadjuwant, neoadjuwant-postneoadjuwant lub adjuwant) <u>Komparator:</u> trastuzumab jako wyłączna terapia anty-HER2 (neoadjuwant, neoadjuwant-postneoadjuwant lub adjuwant) <u>Populacja:</u> wczesny rak piersi HER2-dodatni <u>Rodzaj badań:</u> RCTs II lub III fazy <u>Punkty końcowe:</u> EFS/IDFS, OS, ORR, tpCR, bezpieczeństwo (kardiotoksyczność, inne AEs) <u>Inne kryteria:</u> wykluczano badania dostarczające danych niedostatecznej jakości <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających P+T (+CTH) w analizowanym wskazaniu uwzględniono RCTs: APHINITY (<i>von Minckwitz 2017</i>)	<u>RCT APHINITY (adjuwant) – P+T+CTH vs PBO+T+CTH:</u> - EFS/IDFS: pN+: HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96) - ITT: HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 1,01) - OS: - ITT: HR = 0,89 (95% CI: 0,66; 1,19) - bezpieczeństwo, ITT; RR (95% CI): - toksyczność kardiologiczna (HF klasy III/IV NYHA lub istotne obniżenie LVEF): 2,54 (0,99; 6,54) - biegunka: 2,62 (2,07; 3,32) - CTH bez antracykliny: 2,96 (2,01; 4,36) - CTH z antracykliną: 2,40 (1,78; 3,32) - neutropenia: 1,04 (0,91; 1,18) - CTH bez antracykliny: 1,11 (0,83; 1,48) - CTH z antracykliną: 1,02 (0,88; 1,18) - gorączka neutropeniczna: 1,10 (0,94; 1,28) - CTH bez antracykliny: 0,79 (0,56; 1,13) - CTH z antracykliną: 1,19 (1,00; 1,42)	Pomimo wyższej toksyczności, podwójna blokada anty-HER2 z wykorzystaniem trastuzumabu wykazuje przewagę nad monoterapią trastuzumabem u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi, niezależnie od stanu receptorów hormonalnych. Zależność między przeżyciem a stanem węzłów chłonnych wymaga dalszej weryfikacji. Preferowanym schematem leczenia, cechującym się znaczną skutecznością i mniejszą toksycznością, jest trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem lub neratynibem.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] metaanaliza obejmowała szerszą grupę wskazań lub interwencji; ekstrahowano wyłącznie wyniki pojedynczych badań, spełniających kryteria włączenia (a nie wynik metaanalizy) – praca była traktowana jak PS bez metaanalizy;
[†] analiza wrażliwości;
[‡] do przeglądu ekstrahowano wyniki oceny skuteczności leczenia adjuwantowego (lub całego leczenia okołooperacyjnego, uwzględniającego adjuwant) z przeglądów raportujących co najmniej jeden wynik w poszukiwanej populacji chorych z N+ i/lub wyniki oceny bezpieczeństwa w szerszej populacji chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego;
[#] nie podano dokładniejszych danych dotyczących źródłowego doniesienia konferencyjnego

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Badania pierwotne włączone do opublikowanych przeglądów systematycznych

Do wszystkich analizowanych przeglądów systematycznych włączono badanie kliniczne z randomizacją APHINITY (NCT01358877), oceniające P+T+CTH vs T+CTH (+ placebo [PBO]) w leczeniu adjuwantowym, w populacji pacjentek poddanych leczeniu chirurgicznemu jako terapii pierwotnej, bez wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego. Przy tym w większości prac (*Chen 2019, Li 2020, Yu 2020*) dane z badania APHINITY pochodziły z pierwszej analizy wyników tego badania (publikacja *von Minckwitz 2017* lub wcześniejsze doniesienia konferencyjne), przeprowadzonej po ok. 3 latach obserwacji; w 2 pracach (*Alhussein 2021, Kerr 2022*) – z późniejszej analizy, przeprowadzonej w po ok. 6 latach obserwacji (publikacja *Piccart 2021* lub doniesienie konferencyjne *Piccart 2019*) i w tylko 1 pracy (*Giffoni de Mello Morais Mata 2023*) – z analizy przeprowadzonej w ok. 8-letnim okresie obserwacji (na podst. doniesienia konferencyjnego *Loibl 2022*). W żadnym z opublikowanych przeglądów systematycznych nie uwzględniono najbardziej aktualnych wyników badania APHINITY, pochodzących z przeprowadzonej po 11 latach obserwacji analizy końcowej, które zostały zidentyfikowane w wyszukiwaniu własnym (patrz: rozdz. 4). Uwzględnienie odpowiednio długiego okresu obserwacji ma szczególne znaczenie w ocenie długofalowej skuteczności leczenia (późne wznowy oraz zgony spowodowane wznową raka piersi), ale także w ocenie odległych następstw toksyczności ocenianego leczenia adjuwantowego.

Dodatkowo do przeglądu *Alhussein 2021* włączono badanie z randomizacją PEONY (NCT02586025), w którym adjuwantowe leczenie P+T+CTH, porównywane z PBO+T+CTH stanowiło kontynuację okołoperacyjnego leczenia systemowego rozpoczętego przed leczeniem chirurgicznym (tj. neoadjuwantu P+T+CTH vs PBO+T+CTH), tzw. postneoadjuwant. W okresie opracowywania wspomnianego przeglądu dostępne były jednak wyłącznie wyniki neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) okresu leczenia z badania PEONY (publikacja *Shao 2020*). Opublikowane przeglądy systematyczne nie zawierają później opublikowanych wyników obejmujących fazę adjuwantową wspomnianego badania, uzyskanych w ponad 5-letnim okresie obserwacji – wyniki takie zostały odnalezione w wyszukiwaniu własnym (patrz: rozdz. 4).

Ponadto w przeglądzie *Giffoni de Mello Morais Mata 2023* uwzględniono 3 dodatkowe badania z randomizacją, w których leczenie adjuwantowe P+T+CTH, realizowane jako adjuwant po operacji *upfront* lub jako postneoadjuwant², stanowiło interwencję kontrolną dla nowych, eksperymentalnych strategii

² w przypadku leczenia postneoadjuwantowego etap pooperacyjny może zawierać wyłącznie leki anty-HER2 (bez CTH), niemniej w takim przypadku (aby spełnić kryteria PICOS przyjęte w analizie własnej) standardowa CTH

leczenia chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi: KAITLIN (NCT01966471), KRISTINE (NCT02131064) i PHERGAIN (NCT03161353), przy czym skuteczność adjuwantu P+T+CTH w subpopulacji z N+ raportowano tylko z badania KAITLIN. Żadne z wymienionych RCT nie zawierało grupy kontrolnej leczonej poszukiwanym komparatorem, tj. T+CTH. W toku selekcji publikacji do analizy własnej rozwiązano włączenie do przeglądu danych z pojedynczych grup (ramion badań) leczonych P+T+CTH, jednak żadne z nich nie spełniło wszystkich przyjętych kryteriów włączenia. Szczegółowo przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji z wymienionych badań KAITLIN, KRISTINE i PHERGAIN zamieszczono w załączniku.

W żadnym z przeglądów nie definiowano postaci ani drogi podania ocenianej terapii anty-HER2, niemniej we wszystkich badaniach oceniających adjuwant P+T+CTH włączonych do odnalezionych prac stosowano pertuzumab i trastuzumab w osobnych produktach leczniczych. Nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego poświęconego ocenie leczenia pertuzumabem z trastuzumabem produktem złożonym w stałych dawkach, do podawania podskórnego (SC-FDC).

Wśród publikacji włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana selekcji w wyszukiwaniu własnym, co potwierdza odpowiednią czułość zastosowanych strategii wyszukiwania. Dodatkowo w analizie własnej, poza bardziej aktualnymi wynikami badań RCT APHINITY i PEONY, uwzględniono dwa badania bez randomizacji, dostarczające dodatkowych danych o efektywności klinicznej (badanie BERENICE [NCT02132949]) i praktycznej (badanie NeoPearl) leczenia adjuwantowego P+T+CTH w co najmniej 5-letnim okresie obserwacji. Analiza własna jest więc, w porównaniu z dostępnymi przeglądami opublikowanymi, przeglądem systematycznym o większej aktualności i szerszym zakresie dowodów naukowych, a także jest jedynym dostępnym przeglądem systematycznym ukierunkowanym na ocenę efektywności P+T+CTH w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu (populacja z N+).

Wyniki i wnioski dotyczące efektywności klinicznej P+T+CTH

Skuteczność w populacji N+ Zgodnie z danymi raportowanymi w przeglądzie systematycznym *Giffoni de Mello Morais Mata 2023*, w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściową cechą N+, leczenie z adjuwantowe z udziałem pertuzumabu związane jest z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem bez choroby inwazyjnej (IDFS; ang. *Invasive Disease-Free Survival*), w porównaniu

musiała zostać podana przedoperacyjnie; w związku z tym skrót P+T+CTH jest stosowany w odniesieniu do leczenia adjuwantowego także wówczas, gdy etap adjuwantowy zawiera wyłącznie P+T

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

z leczeniem adjuwantowym samym trastuzumabem i CTH: HR = 0,72 (95% CI: 0,59; 0,87); redukcja ryzyka choroby inwazyjnej o 28% w 8-letnim okresie obserwacji. Dodatkowo w RCT KAITLIN nie wykazano zakładanej przewagi nowej terapii adjuwantowej niezawierającej trastuzumabu i taksanu (T-DM1+P+CTH, w ramach CTH tylko antracyklina z cyklofosfamidem) nad P+T+CTH w populacji z N+, co potwierdziło pozycję wnioskowanej terapii P+T+CTH jako aktualnego standardu w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem wznowy. W przeglądzie *Yu 2020* raportowano wyniki pierwszej oceny skuteczności w badaniu APHINITY, w której również wykazano istotną statystycznie przewagę P+T+CTH nad PBO+T+CTH w ocenie EFS/IDFS u chorych z N+: HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96); redukcja ryzyka choroby inwazyjnej o 23% w 3-letnim okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa P+T+CTH w adjuwancie we wszystkich przeglądach pochodzą z populacji ITT badania APHINITY. W przeglądzie *Li 2020* badanie APHINITY włączono do szerszej NMA, wobec czego w ramieniu komparatora uwzględniono wyniki także z innych RCT uwzględniających ramię T+CTH. W analizie własnej przytoczono wyłącznie te porównania, w których trastuzumab w ramieniu komparatora był stosowany przez rok (a nie przez 6 miesięcy lub 2 lata – standardem w adjuwancie jest leczenie roczne), jednocześnie z CTH lub w sekwencji z CTH (tj. po CTH); ponadto nie ekstrahowano wyników, w których zastosowano CTH uwzględniającą wyłącznie taksan (tego typu deeskalację CTH dopuszcza się obecnie wyłącznie w populacji z niskim ryzykiem wznowy³). W analizie głównej NMA *Li 2020* nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia szansy zdarzenia kardiologicznego w porównaniu z T+CTH (stosowanych w skojarzeniu lub w sekwencji). W analizie wrażliwości szansa takiego zdarzenia u chorych leczonych P+T+CTH była istotnie zwiększona w porównaniu do T+CTH, wyłącznie w przypadku sekwencyjnego zastosowania CTH i T (OR = 2,22 [95% CI: 1,07; 4,61]). W całościowych wynikach NMA obie porównywane terapie (P+T+CTH, jak i T+CTH) zajmowały stosunkowo niskie miejsca w rankingu bezpieczeństwa kardiologicznego uwzględnionych w sieci terapii adjuwantowych. Interpretując przytoczone wyniki należy mieć jednak na uwadze, że w całej NMA uwzględniono liczne strategie leczenia, które były przedmiotem badań klinicznych, ale nie stanowią już (lub nie stanowiły nigdy) aktualnej praktyki w docelowej populacji chorych – takie jak skrócone do 6 miesięcy leczenie trastuzumabem (+CTH), połączenie CTH z lapatynibem (z lub bez trastuzumabu), trastuzumab z CTH ograniczoną do taksanu, czy też sama CTH (bez leku anty-HER2). Terapie te, jak wykazano w NMA, cechują się niższym ryzykiem

³ zgodnie z wynikami przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, przeprowadzonego w ramach APD (*APD Perjeta/Phesgo 2026*)

kardiotoksyczności od wnioskowanej terapii z udziałem pertuzumabu (jak i bez niego), jednak kosztem suboptymalnej skuteczności – przez co nie stanowią aktualnego standardu w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (w tym pacjentek z N+). Pomimo wysokich pozycji w rankingu bezpieczeństwa kardiologicznego w cytowanej NMA nie stanowią one zatem rzeczywistej alternatywy dla wnioskowanego leczenia.

Wśród oszacowań względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dokonanych przez autorów przeglądów wyłącznie w oparciu o porównanie *head-to-head* z badania APHINITY, istotnie zwiększone ryzyko związane z dodaniem pertuzumabu do leczenia adjuwantowego T+CTH, w porównaniu z PBO+T+CTH, odnotowano w przypadku niewydolności serca (HR = 2,71), przy braku zwiększonego ryzyka skurczowej dysfunkcji lewej komory serca (LVSD; z ang. *Left Ventricular Systolic Dysfunction*) i odsetkach ustąpienia HF wynoszących, odpowiednio, 47% vs 67% (Alhussein 2021). We wnioskach autorzy cytowanego przeglądu wskazują, że częstość występowania HF w badaniach klinicznych była jednak bardzo niska. W związku z tym, pomimo zwiększonego ryzyka HF, autorzy cytowanego przeglądu nadal rekomendują stosowanie pertuzumabu u chorych ze wskazaniami do takiego leczenia, pod warunkiem kwalifikacji do leczenia chorych z niskim ryzykiem kardiologicznym (Alhussein 2021).

Ponadto wyniki uzyskane przez autorów przeglądów na podstawie danych z badania APHINITY wskazują na zwiększenie ryzyka biegunki – ogółem (OR = 2,62–2,80; Yu 2020, Li 2020; ryzyko jest większe w przypadku zastosowania CTH z platyną zamiast antracykliny) i w stopniu ≥ 3 (OR = 2,62; Chen 2019); gorączki neutropenicznej – wyłącznie w przypadku leczenia w sekwencji z CTH z udziałem antracykliny (OR = 1,19; Yu 2020); niedokrwistości w stopniu ≥ 3 (OR = 1,47; Chen 2019); wysypki (OR = 1,27; Chen 2019); krwawienia z nosa (OR = 1,34; Chen 2019) oraz zapalenia błon śluzowych (OR = 1,25; Chen 2019).

Wnioski autorów badania Ogółem autorzy opublikowanych przeglądów systematycznych odnotowują dodatkową korzyść z leczenia skojarzonego pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym (lub okołooperacyjnym ogółem) w wybranych grupach chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, pomimo zwiększonej toksyczności. Grupy chorych, które mogą odnieść największe korzyści z zastosowania podwójnej blokady HER2 pertuzumabem to według autorów najbardziej aktualnego przeglądu (Giffoni de Mello Morais Mata 2023) pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych oraz chore z ujemnym statusem receptora estrogenowego. Wg autorów innego, starszego przeglądu (Yu 2020) trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem jest preferowanym schematem leczenia, a zależność między wpływem tej terapii na przeżycie a stanem węzłów chłonnych wymaga dalszej weryfikacji. Autorzy starszych prac wskazują na większą korzyść z leczenia u chorych z ujemnym stanem receptorów

hormonalnych (Li 2020, Chen 2019) albo przeciwnie – konkludują, że przewaga podwójnej blokady nad samym trastuzumabem występuje niezależnie od stanu receptorów hormonalnych (Yu 2020).

Ograniczenia Interpretując wyniki i wnioski wszystkich zebranych przeglądów systematycznych należy mieć na uwadze ograniczoną aktualność i zakres uwzględnionych w nich danych odnoszących się do leczenia adjuwantowego – wnioski najczęściej były wyprowadzane na podstawie także badań oceniających wyłącznie leczenie neoadjuwantowe (krótsze od ocenianego leczenia adjuwantowego) jak również badań oceniających inne leki anty-HER2 stosowane jednocześnie lub po trastuzumabie (lapatynib, neratynib). W żadnym z przeglądów nie uwzględniono końcowych wyników badania APHINITY z końcową analizą przeżycia całkowitego (na podstawie dojrzałych danych), ani nie zbierano w sposób systematycznych danych dla subpopulacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w 3 bazach bibliograficznych, wykonanego z datą odcięcia 25 marca 2026 r., uzyskano łącznie 4679 trafień: 675 w Pubmed, 3522 w Embase i 482 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 918 duplikatów. Analiza tytułów i streszczeń objęła 3761 pozycji literaturowych, spośród których 3585 wykluczono na tym etapie – 76 odnosiło się do publikacji w innym języku niż polski i angielski, 1074 stanowiły doniesienia konferencyjne, 1325 prezentowało opracowania wtórne, 472 opisywało badania pierwotne innego rodzaju niż poszukiwane, w 264 przedmiot oceny stanowiła interwencja inna niż zdefiniowana, a w 374 – nieodpowiednia populacja chorych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 176 pełnotekstowych artykułów, spośród których 163 nie spełniły przyjętych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wśród wykluczonych, 94 prace nie spełniły kryteriów zdefiniowanych dla ocenianej interwencji, w 38 publikacjach oceniano nieodpowiednią populację, w 16 nie podano wyników poszukiwanych punktów końcowych, w 13 opisano badania ze zbyt krótką obserwacją, a 2 opracowania dotyczyły badań nieodpowiedniego rodzaju. Pozostałe 13 artykułów pełnotekstowych zostało włączonych do analizy własnej. Szczegółową listę publikacji wykluczonych na etapie selekcji pełnych tekstów artykułów, wraz z przyczynami wykluczenia, zamieszczono w załączniku.

Do przeglądu włączono ponadto 7 prac zidentyfikowanych poza bazami literaturowymi (wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, serwisy internetowe urzędów rejestracji leków, listy referencyjne analizowanych opracowań wtórnych i pierwotnych): 1 dodatkową publikację pełnotekstową, 2 doniesienia

konferencyjne, 3 rekordy w rejestrze badań klinicznych oraz 1 dokument sporządzony przez urząd rejestracji leków – europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR; z ang. *European Public Assessment Report*).

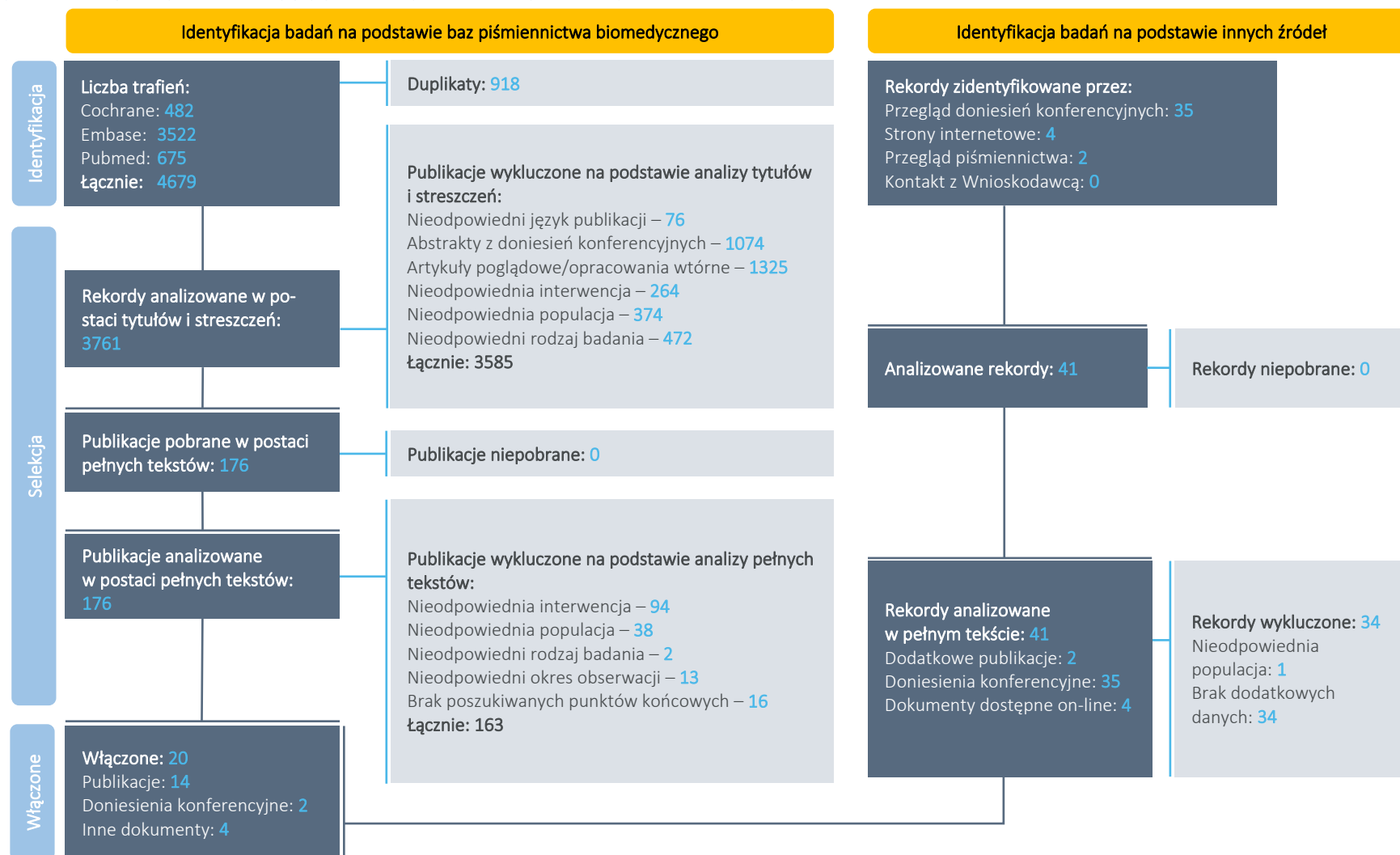
Ogółem, do przeglądu własnego włączono 20 prac źródłowych (14 artykułów pełnotekstowych, 2 doniesienie konferencyjne prezentujące nowe dane z badań opublikowanych oraz 3 rekordy z rejestrów badań klinicznych, zawierające dodatkowe dane z badań opublikowanych i 1 EPAR).

Szczegółowo proces wyszukiwania uzupełniającego przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Publikacje (w tym artykuły pełnotekstowe i inne źródła) włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prezentowały wyniki następujących 4 badań:

- badania z randomizacją – 2:
 - P+T+CTH vs PBO+T+CTH wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwant): APHINITY (NCT01358877) – 13 publikacji;
 - P+T+CTH vs PBO+T+CTH w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwant), a następnie po leczeniu operacyjnym (postneoadjuwant): PEONY (NCT02586025) – 2 publikacje;
- badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej – 1: BERENICE (NCT02132949) – 4 publikacje;
- badania obserwacyjne – 1: NeoPearl – 1 publikacja.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W tabeli poniżej zamieszczono wykaz badań i publikacji włączonych do przeglądu.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: badania i publikacje włączone do przeglądu systematycznego.

Rodzaj badania	Badanie (liczba publikacji)	Publikacja	Rodzaj źródła
RCT	APHINITY (13)	<i>Bines 2020</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Bines 2021</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>de Azambuja 2023</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>EPAR 2018</i>	dokument urzędu rejestracyjnego
		<i>EU-CTR 2010-022902-41</i>	rekord z rejestru badań klinicznych
		<i>Gelber 2022</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Lambertini 2022</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Loibl 2024</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Loibl 2025</i>	doniesienie konferencyjne (abstrakt + prezentacja)
		<i>NCT01358877</i>	rekord z rejestru badań klinicznych
		<i>Piccart 2021</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Swain 2023</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>von Minckwitz 2017</i>	artykuł pełnotekstowy
CT	PEONY (2)	<i>Huang 2024</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Shao 2020</i>	artykuł pełnotekstowy
	BERENICE (4)	<i>Dang 2022</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Dang 2021</i>	doniesienie konferencyjne (abstrakt + prezentacja)
		<i>NCT02132949</i>	rekord z rejestru badań klinicznych
		<i>Swain 2018</i>	artykuł pełnotekstowy
RWD	NeoPearl (1)	<i>Fabbri 2023</i>	artykuł pełnotekstowy

We wszystkich włączonych badaniach leczenie pertuzumabem z trastuzumabem realizowano przy użyciu produktów jednoskładnikowych, tj. pertuzumabu IV i trastuzumabu IV. W żadnym z nich nie zastosowano, będącej również przedmiotem wniosku, formy złożonej do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC). Wobec tego ograniczenia przeprowadzono dodatkowo przegląd uzupełniający, ukierunkowany na porównanie formuły SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, przy poszerzonych kryteriach włączenia. Przegląd uzupełniający zamieszczono w załączniku.

5 Heterogeniczność

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze cechy metodyki i schematów badawczych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 8. Analiza heterogeniczności badań włączonych do przeglądu – zestawienie kluczowych charakterystyk metodyki i schematów leczenia.

Badanie	Metodyka	Schemat leczenia w badaniu	Etap podania CTH	Etap podania anty-HER2	Porównywane interwencje	Okres obserwacji, mediana [lata]^
APHINITY	RCT, 2 grupy równoległe	Sx → adjuwant	po Sx	po Sx	P+T+CTH vs PBO+T+CTH	11,3
PEONY	RCT, 2 grupy równoległe	neoadjuwant → Sx → postneoadjuwant†	przed i po Sx	przed i po Sx	P+T+CTH vs PBO+T+CTH	5,2
BERENICE	CT bez grupy kontrolnej, 2 kohorty	neoadjuwant → Sx → postneoadjuwant‡	przed Sx	przed i po Sx	P+T+CTH&	5,4
NeoPearl	RWD z grupą kontrolną, retrospektywne	neoadjuwant → Sx → postneoadjuwant	przed +/- po Sx	przed i po Sx	P+T+CTH vs T+CTH	5,0

CT – eksperymentalne badanie kliniczne; CTH – chemioterapia; P – pertuzumab; PBO – placebo; RCT – próba kliniczna z randomizacją; RWD – badanie obserwacyjne; Sx – leczenie chirurgiczne; T – trastuzumab

^ maksymalny dostępny okres obserwacji;

† randomizacja do grup przed leczeniem neoadjuwantowym;

‡ alokacja do kohort na podstawie wyboru schematu CTH przez lekarza prowadzącego, przed leczeniem neoadjuwantowym;

& badanie przeprowadzone bez celu porównawczego, P+T stosowano w identycznym schemacie w obu kohortach badania (kohorty różniły się wyłącznie schematem CTH zastosowanej w leczeniu neoadjuwantowym)

W trzech włączonych badaniach dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy rocznym leczeniem okołoperacyjnym (uwzględniającym etap adjuwantu) pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią a analogicznym leczeniem okołoperacyjnym niezawierającym pertuzumabu: APHINITY, PEONY, NeoPearl; czwarte badanie BERENICE nie posiadało grupy kontrolnej nieleczonej pertuzumabem. Z wymienionych trzech badań porównawczych APHINITY i PEONY stanowiły prospektywne próby kliniczne z randomizacją, a badanie NeoPearl – retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. Z uwagi na opisane różnice metodologiczne dalej rozważano zasadność przeprowadzenia metaanalizy wyników badań z randomizacją – APHINITY i PEONY.

Porównując RCT APHINITY i PEONY należy zauważyć, że próby te odnoszą się do dwóch odrębnych schematów, w których, zgodnie z opisem wnioskowanego programu, może zostać zastosowana oceniana

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

terapia. Schemat leczenia wczesnego raka piersi zastosowany w badaniu APHINITY odnosi się do wskazanej we wnioskowanym programie sytuacji „wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego)” – zarówno chemioterapia, jak i całość leczenia anty-HER2 (tj. około rok terapii) były podawane po resekcji guza, która nie była poprzedzona systemowym leczeniem neoadjuwantowym. Schemat postępowania w badaniu PEONY odpowiada z kolei wnioskowanemu w programie leczeniu „w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego” – zarówno chemioterapię, jak i leczenie anty-HER2, stosowano przed, a następnie po leczeniu chirurgicznym (tzw. postneoadjuwant). Dodatkowo mediana okresu obserwacji w badaniu APHINITY był prawie dwukrotnie dłuższa od okresu obserwacji w badaniu PEONY, odpowiednio 11,3 vs 5,2 lata.

Z uwagi na wyżej opisane różnice w zakresie schematów leczenia dokonywanie ilościowej metaanalizy wyników uzyskanych we włączonych do przeglądu badaniach pierwotnych uznano za niezasadne.

6 Badania kliniczne z randomizacją – wyłączone leczenie adjuwantowe (APHINITY)

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu (P) stosowanego przez rok w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (P+T+CTH), w porównaniu z analogicznym schematem leczenia, w którym jedynym lekiem anty-HER2 był trastuzumab (T), w populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi (z uwzględnieniem wyników w podgrupie pacjentów z zajęciem węzłami chłonnymi), po leczeniu operacyjnym: APHINITY. Leki stosowano w ramach terapii adjuwantowej, bez wcześniejszego systemowego leczenia neoadjuwantowego.

Próba kliniczna APHINITY była międzynarodowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem z randomizacją. Weryfikowano w niej hipotezę wyższości leczenia adjuwantowego P+T+CTH nad PBO+T+CTH w odniesieniu do głównego punktu końcowego – przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano także przeżycie wolne od choroby inwazyjnej według szerszej definicji (uwzględnienie pojawienia się innego niż rak piersi pierwotnego nowotworu jako zdarzenia), przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, okres wolny od wznowy, okres wolny od wznowy odległej, okres wolny od raka piersi oraz jakość życia związaną ze zdrowiem ocenianą przez pacjenta w formularzach EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 i EQ-5D-3L, a także bezpieczeństwo (w tym częstość

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

zdarzeń kardiologicznych). Analizy wszystkich punktów końcowych poza bezpieczeństwem były przeprowadzone w populacji ITT (zgodnie z wynikiem randomizacji), a bezpieczeństwo oceniane było w populacji bezpieczeństwa – u wszystkich pacjentek, które otrzymały co najmniej jedną dawkę danej terapii.

Pierwotną analizę wyników badania APHINITY zaplanowano dla populacji ITT. Liczebność próby wyliczono przy założeniu uzyskania 80% mocy wykrycia $HR = 0,75$ (w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej) dla obustronnego poziomu istotności 5%. Założono, że odsetki trzyletniego przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej będą wynosić 89,2% w grupie PBO+T+CTH i 91,8% w grupie P+T+CTH, i że warunkiem przeprowadzenia analizy pierwotnej będzie wystąpienie około 379 zdarzeń. Należy zaznaczyć, że w grupie PBO+T+CTH odsetek ten okazał się wyższy (93,2%), tj. wystąpiło mniej zdarzeń chorobowych niż oczekiwano, przez co okres obserwacji w analizie pierwotnej był dłuższy niż pierwotnie zakładano. Kończącą analizę przeżycia całkowitego zaplanowano po wystąpieniu 640 zgonów, przy czym zaplanowano przeprowadzenie 3 analiz *interim*. Ostatecznie analizę końcową wykonano po okresie obserwacji o medianie 11,3 lat – nastąpiło to po wystąpieniu 452 zgonów, czyli 62 więcej niż w trzeciej analizie *interim*, ale mniej o 188 niż zakładano wyjściowo.

Badanie było sponsorowane przez F. Hoffmann – La Roche/Genentech. Brało w nim udział 549 ośrodków w 43 krajach, w tym 6 w Polsce.

Najważniejsze cechy metodyki badania APHINITY (NCT01358877) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; (von Minckwitz 2017).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Odpowiednia moc statystyczna	Liczebność grup (P+T+CTH vs PBO+T+CTH)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA, 5/5 (R2, B2, W1)	mediana: 11,3 lat (zakres: 0-12,9*)^^	tak	populacja ITT: 2400 vs 2404 subpopulacja N+: 1503 vs 1502 populacja bezpieczeństwa*: 2364 vs 2405	analiza skuteczności: populacja ITT, populacja z zajęciem węzłów chłonnych analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa	wieloośrodkowe (549 ośrodków w 43 krajach, w tym 6 w Polsce)	F. Hoffmann – La Roche/Genentech

^ populacja wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, poza jedną wykluczoną z grupy PBO+T+CTH ze względu na fałszowanie danych osobowych;

^^ dla końcowej analizy OS;

* dane z dokumentu EU-CTR 2010-022902-41;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

& populacja wszystkich chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę danej terapii.

W próbie wyodrębniono subpopulacje pacjentek ze względu na brak (N0) lub obecność przerzutów do węzłów chłonnych (N+), przeprowadzono dla nich oddzielne analizy w odniesieniu do głównego punktu końcowego, oceny przeżycia całkowitego, jak i analizy wznowy odległej. Podgrupa N+ odpowiada populacji chorych, które będą kwalifikowane do wnioskowanego programu lekowego.

W tabeli zamieszczonej podsumowano publikacje włączone do opisu badania APHINITY wraz medianą okresu obserwacji i punktami końcowymi, które przedstawiały.

Tabela 10. Publikacje uwzględnione w opisie badania APHINITY.

Publikacja	Okres obserwacji, DCO	Punkt końcowy
<i>van Minckwitz 2017</i>	45,4 miesiąca, 16.12.2016	Publikacja główna
<i>Piccart 2021</i>	74,1 miesiąca, 19.06.2019	Druga analiza <i>interim</i> OS
<i>Loibl 2024</i>	101 miesięcy, 10.01.2022	Trzecia analiza <i>interim</i> OS
<i>Loibl 2025</i>	11,3 lata; 28.10.2024	Analiza końcowa OS
<i>EPAR 2018</i>	45,4 miesiąca, 16.12.2016	Dodatkowe wyniki do skuteczności i bezpieczeństwa
<i>de Azambuja 2023</i>	74,1 miesiąca, 19.06.2019	Ocena zdarzeń kardiologicznych
<i>Bines 2020</i>	45,4 miesiąca, 16.12.2016	Szczegółowa ocena biegunki
<i>Bines 2021</i>	nie sprecyzowano	Szczegółowa ocena jakości życia
<i>NCT01358877</i>	do 11,3 lat; 28.10.2024	Dodatkowe dane do oceny skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa
<i>Swain 2023</i>	nie sprecyzowano	Ocena anafilaksji/reakcji nadwrażliwości
<i>Lambertini 2022</i>	74,1 miesiąca, 19.06.2019	Ocena IDFS w podanych kategoriach wiekowych
<i>Gelber 2022</i>	74,1 miesiąca, 19.06.2019	Dodatkowo analiza STEPP w obrębie IDFS
<i>EU-CTR 2010-022902-41</i>	11,3 lata; 28.10.2024	Dodatkowe informacje dla oceny jakości życia, zdarzeń kardiologicznych oraz najdłuższego okresu obserwacji

W publikacji *van Minckwitz 2017* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentek poddanych randomizacji, włączonych do analiz skuteczności i bezpieczeństwa, a także dotyczące przerwania leczenia wraz z przyczynami. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 11. Przepływ pacjentek w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; (von Minckwitz 2017).

Status	P+T+CTH, n (%)	PBO+T+CTH, n (%)
Poddane randomizacji	2400	2405
Populacja ITT	2400	2404 [^]
Ukończyły leczenie	2028 (84,5%)	2100 (87,4%)
Przerwały leczenie	372 (15,5%)	304 (12,6%)
Z powodów związanych z bezpieczeństwem:	186 (7,8%)	155 (6,4%)
• Zdarzenia niepożądane	176 (7,3%)	149 (6,2%)
• Zgon	9 (0,4%)	6 (0,2%)
• Cięża	1 (< 0,1%)	0
Z powodów innych niż związane z bezpieczeństwem:	186 (7,8%)	149 (6,2%)
• Utrata z obserwacji	0	1 (< 0,1%)
• Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	44 (1,8%)	29 (1,2%)
• Decyzja lekarza prowadzącego	30 (1,3%)	15 (0,6%)
• Naruszenie protokołu badania	1 (< 0,1%)	3 (0,1%)
• Nawrót choroby	20 (0,8%)	29 (1,2%)
• Rak drugiej piersi	2 (< 0,1%)	0
• Wycofanie przez chorą zgody na udział w badaniu	55 (2,3%)	47 (2,0%)
• Inne	34 (1,4%)	25 (1,0%)
Populacja bezpieczeństwa ^{&}	2364	2405

[^] jedna pacjentka została wykluczona z powodu fałszowania danych osobowych;

[&] 38 pacjentek z grupy P+T+CTH otrzymało chemioterapię bez pertuzumabu i zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa PBO+T+CTH, 24 pacjentek z grupy PBO+T+CTH otrzymało pertuzumab i zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa P+T+CTH, 22 pacjentek z grupy P+T+CTH i 13 pacjentek z grupy PBO+T+CTH nie otrzymało chemioterapii ani pertuzumabu lub placebo i zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa.

Początkowo do badania rekrutowano zarówno pacjentki z, jak i bez zajęcia węzłów chłonnych, jednak po rekrutacji 3655 chorych protokół został zmodyfikowany. Po zmianie zasad rekrutacji pacjentki bez przerzutów do węzłów chłonnych nie były włączane do badania – zmiany wprowadzono aby spełnić założenia badania co do proporcji chorych w odniesieniu do stanu zajęcia węzłów chłonnych. Do badania APHINITY włączono ogółem 4804 chorych (zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem, w pierwotnej wersji protokołu założono udział 3806 pacjentek). W publikacji von Minckwitz 2017 zostały przedstawione

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

informacje dotyczące liczby pacjentek, które ukończyły zaplanowane leczenie – było to 84,5% chorych z grupy interwencji i 87,4% pacjentek w grupie kontrolnej. W obu badanych grupach przyczyny przerwania leczenia związane z bezpieczeństwem oraz te niezwiązane z bezpieczeństwem stanowiły około połowy przypadków dyskontynuacji terapii: odpowiednio 7,8% vs 7,8% w grupie P+T+CTH i 6,4% vs 6,2% w grupie PBO+T+CTH. Spośród powodów przerwania terapii związanych z bezpieczeństwem najczęstsze były zdarzenia niepożądane (P+T+CTH vs PBO+T+CTH, 7,3% vs 6,2%), a pozostałe były zdecydowanie rzadsze. Wśród przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem najczęściej wymieniane były wycofanie zgody chorej na udział w badaniu (P+T+CTH vs PBO+T+CTH, 2,3% vs 2,0%), nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia (1,8% vs 1,2%) oraz nawrót choroby (0,8% vs 1,2%). W grupie P+T+CTH żadna pacjentka nie została utracona z obserwacji (ang. *lost to follow-up*), natomiast w grupie kontrolnej utracono z obserwacji 1 (<0,1%) pacjentkę.

Populacja bezpieczeństwa liczyła 2364 pacjentki w grupie P+T+CTH oraz 2405 w grupie PBO+T+CTH, przy czym 38 chorych zrandomizowanych do grupy interwencji i 24 przydzielonych pierwotnie do grupy kontrolnej w analizie bezpieczeństwa były uwzględnione w grupie innej niż w analizie skuteczności, ze względu na otrzymane leczenie – inne niż planowane. Część pacjentek nie otrzymała chemioterapii ani pertuzumabu lub placebo (P+T+CTH vs PBO+T+CTH, 22 vs 13) i przez to została wykluczona z analizy bezpieczeństwa.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu APHINITY przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu AMPLITUDE według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
IDFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu APHINITY proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację z permutacją w blokach, z zastosowaniem czynników stratyfikacji: stan węzłów chłonnych (brak

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

zajętych węzłów i guz ≤ 1 cm, brak zajętych węzłów i guz > 1 cm, 1-3 zajęte węzły lub ≥ 4 zajęte węzły chłonne), rodzaj chemioterapii adjuwantowej (z lub bez antracyklin), stan receptorów hormonalnych guza (ER-ujemny i PgR-ujemny lub ER-/PgR-dodatni), region geograficzny (USA, Kanada/Europa Zachodnia/Australia i Nowa Zelandia/Afryka Południowa, Europa Wschodnia, Azja-Pacyfik lub Ameryka Łacińska) i wersja protokołu obowiązującego przy włączaniu pacjentki (pierwotny A lub zmodyfikowany B). Zgodnie z protokołem badania alokacja była przeprowadzana przez internetowy system randomizacji. Według autorów, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W związku z powyższym, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione na niskie.

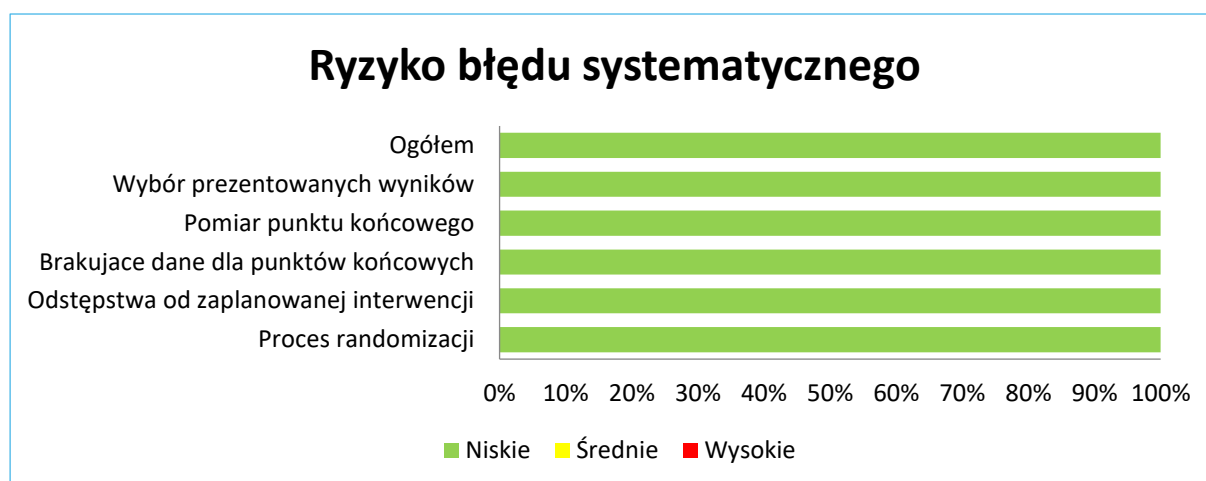
W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie względem stosowanej interwencji, obejmujące pacjentów i badaczy (oraz sponsora). Preparaty pertuzumabu i placebo przygotowano tak, by niemożliwe było ich rozróżnienie przez osoby zaślepione. Odślepienie było przewidziane jedynie w sytuacjach, w których wiedza o stosowanej terapii miała decydujące znaczenie dla dalszego leczenia pacjenta (np. w przypadku niektórych nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych). Ponadto, dane były odślepiane przez niezależne centrum koordynacji danych dla niezależnej komisji nadzorującej bezpieczeństwo w badaniu. Przy ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne – skuteczność kliniczną oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT), przy czym w ocenie jakości życia uwzględniono tych pacjentów, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PROs po rozpoczęciu leczenia. Natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (zgodnie z otrzymanym leczeniem). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione, jak i ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych zostało na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

W analizie ocenianych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru. W przypadku OS istnieje jedna metoda oceny (obiektywny punkt końcowy). W analizie pozostałych punktów końcowych skuteczności klinicznej wykorzystywano powszechnie stosowane i wiarygodne kryteria oceny. W ramach analizy bezpieczeństwa raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych, ocenianych według kryteriów NCI-CTCAE 4.0.

Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Informacje dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu APHINITY podsumowano na poniższym wykresie.

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



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania APHINITY włączano dorosłe pacjentki (lub pacjentów) z rozpoznaniem nieprzerzutowego, inwazyjnego raka piersi z histologicznie potwierdzoną nadekspresją HER2 (w przypadku raka obustronnego obie zmiany musiały być HER2+), po przebyciu radykalnego leczenia chirurgicznego. Zgodnie z pierwotną wersją protokołu pacjentki musiały mieć stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych, a w przypadku niezajęcia węzłów średnica guza musiała wynosić więcej niż 0,5 cm, przy czym dla pacjentek z guzem 0,5-1 cm wymagano spełnienia dodatkowych kryteriów (wysoki stopień złośliwości – G3, ujemny stan receptorów hormonalnych lub wiek < 35 lat). Po zmianie protokołu włączano jedynie pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi. Pomiędzy operacją a pierwszą dawką chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tygodni. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca musiała wynosić $\geq 55\%$.

Wykluczano pacjentki, u których rozpoznano raka inwazyjnego piersi w przeszłości lub innego nowotworu złośliwego w okresie 5 lat poprzedzających randomizację (poza rakiem szyjki macicy lub okrężnicy

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

in situ, czerniakiem *in situ*, rakiem podstawnokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry) lub wcześniej (jeżeli nie był on leczony z założeniem radykalnym, wyłącznie chirurgicznie). Z udziału w badaniu wykluczała też wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia onkologiczna, przebyte leczenie anty-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa oraz immunoterapia. Pacjentki nie mogły mieć także ciężkich chorób współistniejących, które mogłyby zakłócać planowane leczenie (szczególnie ciężka choroba sercowo-naczyniowa lub ciężkie zaburzenia płucne).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria selekcji chorych do badania APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (von Minckwitz 2017).

Kryterium	APHINITY
	Kryteria włączenia
Kryteria kliniczne	- Nieprzerzutowy operacyjny pierwotny inwazyjny rak piersi, który został potwierdzony histologicznie - Guz odpowiednio usunięty metodą amputacji lub operacji oszczędzającej pierś - W przypadku operacji oszczędzającej pierś marginesy wyciętego guza muszą być histologicznie wolne od komórek raka inwazyjnego i raka przewodowego <i>in situ</i> (DCIS). W przypadku marginesów zajętych, pacjentka musiała być poddana reoperacji. Jeśli po reoperacji marginesy wciąż były nacieczone komórkami nowotworu, pacjentka przed włączeniem do badania musiała być poddana amputacji piersi. W przypadku marginesów zajętych przez zrazikowego raka <i>in situ</i> (LCIS) dodatkowa resekcja nie była wymagana - W przypadku amputacji piersi margines chirurgiczny musiał być makroskopowo wolny od nacieku nowotworowego, zajęcie jedynie mikroskopowe było dopuszczalne - Odpowiedni stan zaawansowania w klasyfikacji pTNM (patologiczna klasyfikacja TNM): - W przypadku pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych ($pN \geq 1^5$) włączano guzy o każdym rozmiarze (poza T0) - W przypadku pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych stosowano dodatkowe kryteria włączenia: - Rozmiar guza⁶ > 1 cm lub - Rozmiar guza > 0,5 cm i ≤ 1 cm i spełnione co najmniej jedno kryterium spośród: stopień histologiczny/jądrowy 3, negatywny stan receptorów estrogenowych i progesteronowych lub wiek < 35 lat (założono, że odsetek pacjentek z guzem o rozmiarze ≤ 1 cm musi stanowić < 10% całkowitej populacji badania) - Rak piersi z nadekspresją HER2 potwierdzoną laboratoryjnie[^]. W przypadku pacjentek z synchronicznym rakiem inwazyjnym w drugiej piersi, zmiana w drugiej piersi również musiała być HER2-dodatnia - Znany stan receptorów estrogenowych i progesteronowych guza
Wcześniejsze leczenie	Odstęp czasowy między operacją a pierwszą dawką chemioterapii nie może być dłuższy niż 8 tygodni (wszystkie procedury, łącznie z randomizacją, muszą zostać wykonane w tym czasie), a między randomizacją a pierwszym cyklem chemioterapii – nie dłuższy niż 7 dni
Czynność narządów wewnętrznych/ stan pacjenta	- ECOG 0 lub 1 - Frakcja wyrzutowa lewej komory ≥ 55% zmierzona w badaniu echokardiograficznym (preferowane) lub w wentrykulografii radioizotopowej (z ang. <i>multigated acquisition [MUGA] scan</i>)
Inne	Wiek ≥ 18 lat

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryterium	APHINITY
	• Ukończenie wszystkich wymaganych wstępnych badań laboratoryjnych i radiologicznych • Kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 7 miesięcy od ostatniej dawki badanej terapii • Pisemnie wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu
Kryteria wyłączenia	
Zakres zmian chorobowych	• Jakikolwiek guz w stadium T4 według TNM, włącznie z rakiem zapalnym piersi • Jakikolwiek guz bez zajęcia węzłów chłonnych (po modyfikacji protokołu)
Choroby i leczenie w przeszłości	• Jakikolwiek rak inwazyjny piersi w przeszłości • Jakikolwiek nowotwór złośliwy w okresie 5 lat poprzedzających rekrutację do badania (poza rakiem szyjki macicy <i>in situ</i>, rakiem jelita grubego <i>in situ</i>, czerniakiem <i>in situ</i> i rakiem podstawonokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry). Nowotwory złośliwe występujące w okresie wcześniejszym niż 5 lat przed randomizacją musiały być leczone radykalnie z użyciem jedynie chirurgii. • Jakikolwiek leczenie systemowe lub radioterapia z powodu raka (włączając DCIS i LCIS). Pacjentki z grupy wysokiego ryzyka, które otrzymywały w przeszłości leczenie chemoprewencyjne, nie mogły być włączone do badania • Wcześniejsze otrzymywanie terapii anty-HER2 z jakiegokolwiek powodu lub innego leczenia biologicznego lub immunoterapii z powodu nowotworu złośliwego
Choroby towarzyszące/czynność narządów wewnętrznych	• Ciężka choroba sercowo-naczyniowa lub inna, w tym: ○ Niewydolność serca lub dysfunkcja skurczowa lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory < 50%) w przeszłości ○ Niekontrolowane arytmie wysokiego ryzyka ○ Dławica piersiowa wymagająca leczenia ○ Klinicznie istotna wada zastawkowa serca ○ Cechy zawału pełnościennego w badaniu elektrokardiograficznym ○ Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (np. SBP > 180 mmHg, DBP > 100 mmHg) • Inna choroba współistniejąca mogąca zaburzać planowane leczenie, w tym ciężkie choroby płuc • Nieprawidłowy wynik w którymkolwiek z badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach badania klinicznego przed randomizacją: ○ Poziom bilirubiny całkowitej w surowicy > 1,5xGGN (górną granicą normy), w przypadku pacjentek z chorobą Gilberta dozwolony jest poziom do 2xGGN ○ Aktywność aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej > 1,25xGGN ○ Aktywność fosfatazy alkalicznej > 2,5xGGN ○ Poziom kreatyniny w surowicy > 1,5xGGN ○ Liczba białych krwinek < 2500/mm³ ○ Liczba neutrofili < 1500/mm³ ○ Liczba płytek krwi < 100 000/mm³
Inne	• Trwający udział w innych badaniach klinicznych dotyczących terapii nowotworów złośliwych • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety bez negatywnego wyniku testu ciążowego z surowicy krwi przeprowadzonego w okresie 7 dni przed randomizacją • Kobiety w wieku rozrodczym lub mniej niż rok po menopauzie niewyrażające zgody na wymaganą antykoncepcję (poza kobietami po sterylizacji chirurgicznej) • Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leczenia (włączając alkohol benzylowy)

[§] w ocenie węzłów chłonnych w patologicznej klasyfikacji TNM, jako pN1 klasyfikowano mikroprzerzuty (> 0,2 mm), a obecność jedynie izolowanych komórek nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych klasyfikowana była jako pN0;

[&] do oceny cechy T w pTNM, w przypadku mnogich guzów, brano pod uwagę rozmiar największej zmiany;

[^] nadekspresję HER2 zdefiniowano jako wynik HER2 3+ w badaniu immunohistochemicznym w >10% immunoreaktywnych komórek lub jako stwierdzoną amplifikację genu c-erbB2 w badaniu hybrydyzacji *in situ*.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W populacji ITT badania APHINITY uwzględniono łącznie 2804 chorych, z czego 2400 przydzielono do grupy interwencji, a 2404 do grupy kontrolnej. Pacjentki z wysokim ryzykiem wznowy wynikającym z zajęcia węzłów chłonnych stanowiły ponad 60% populacji ITT (N = 3005, odpowiednio 1503 i 1502 w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH).

W tabeli poniżej zebrano szczegółowe dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu APHINITY przedstawione dla populacji ITT.

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (von Minckwitz 2017).

Kategoria		P+T+CTH, N = 2400	PBO+T+CTH, N = 2404
Płeć, n (%)	Kobiety	2397 (99,9%)	2396 (99,7%)
	Mężczyźni	3 (0,1%)	8 (0,3%)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	51,7 (10,9)	51,4 (10,7)
	Mediana	51,0	51,0
	Zakres	22-86	18-85
Kategoria wiekowa, n (%)	< 35	149 (6,2%)	144 (6,0%)
	35-39	177 (7,4%)	183 (7,6%)
	40-49	708 (29,5%)	702 (29,2%)
	50-64	1051 (43,8%)	1082 (45,0%)
	65-74	285 (11,9%)	267 (11,1%)
	≥ 75	30 (1,3%)	26 (1,1%)
Status menopauzalny, n (% [^])	Przed menopauzą	1152 (48,1%)	1173 (49,0%)
	Po menopauzie	1242 (51,8%)	1220 (50,9%)
	Status nieznan	3 (0,1%)	2 (< 0,1%)
Stan ^{&} receptorów hormonalnych, n (%)	Ujemny	864 (36,0%)	858 (35,7%)
	Dodatni	1536 (64,0%)	1546 (64,3%)
Stan zajęcia węzłów chłonnych, n (%)	Niezajęte i guz ≤ 1 cm	90 (3,8%)	84 (3,5%)
	Niezajęte i guz > 1 cm	807 (33,6%)	818 (34,0%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kategoria		P+T+CTH, N = 2400	PBO+T+CTH, N = 2404
Rozmiar guza w badaniu patologicznym [cm]	1-3 zajęte	907 (37,8%)	900 (37,4%)
	≥ 4 zajęte	596 (24,8%)	602 (25,0%)
	Średnia (SD)	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)
	Mediana	2	2
	Zakres	0-18	0-14
Kategoria rozmiaru guza w badaniu patologicznym, n (%)	< 2 cm	978 (40,8%)	948 (39,4%)
	≥ 2 cm i < 5 cm	1275 (53,1%)	1283 (53,3%)
	≥ 5 cm	147 (6,1%)	174 (7,2%)
Rodzaj chemioterapii adjuwantowej, n (%)	Z antracyklinami	1865 (77,7%)	1877 (78,1%)
	Bez antracyklin	535 (22,3%)	527 (21,9%)
Wersja protokołu, n (%)	Pierwotny A	1828 (76,2%)	1827 (76,0%)
	Zmodyfikowany B	572 (23,8%)	577 (24,0%)

& za ujemny stan receptorów hormonalnych uznawano brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych. Status dodatni oznaczał ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych;

^ odsetki podane są w odniesieniu do 2397 i 2395 pacjentek odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Ogółem, próba była według autorów badania zbalansowana pod względem kryteriów demograficznych i klinicznych. Niemal 100% chorych stanowiły kobiety, z których w obu grupach około połowy było po menopauzie. Średnia wieku wynosiła 51,7 lat w grupie P+T+CTH i 51,4 w grupie PBO+T+CTH, a rozkład pacjentek w poszczególnych kategoriach wiekowych był zbliżony między grupami. Większość (62,6%) pacjentek z grupy interwencji i 62,4% chorych z grupy kontrolnej miało zajęte przez nowotwór węzły chłonne, a w odpowiednio 36,0% i 35,7% przypadków rak piersi nie wykazywał ekspresji receptorów hormonalnych. Chemioterapia większości pacjentek obu grup zawierała antracykliny (77,7% vs 78,1%, P+T+CTH vs PBO+T+CTH). Średni rozmiar guza w badaniu patologicznym wynosił 2,4 cm w grupie P+T+CTH i 2,5 cm w grupie PBO+T+CTH, a rozkład kategorii wielkości guzów był zbliżony między grupami. Większość pacjentek (76,2% vs 76,0%) została zrekrutowana do badania przed modyfikacją protokołu.

6.3 Wiarygodność zewnętrzna

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej badania APHINITY zestawiono najważniejsze kryteria włączenia i wkluczenia chorych w tym badaniu z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności pomiędzy populacją badania APHINITY, w której oceniano skuteczność wnioskowanej terapii, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której docelowo będzie stosowana ta terapia w warunkach refundacji w Polsce. Zgodnie z wykonaną oceną

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

populacja uwzględniona z w badaniu APHINITY, a szczególnie podgrupa chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi, w dużym stopniu reprezentują populację wnioskowanego programu lekowego w części dotyczącej chorych, u których P+T+CTH zastosowany będzie wyłącznie w ramach leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego), co jest możliwe, gdy stwierdzona jest obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 15. Ocena zgodności metodologii badania APHINITY z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji.

Kryterium	Program lekowy	Badanie APHINITY	Zgodność
Rozpoznanie	Kryteria włączenia: - potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH) - wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania: - w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego (w tym zawierającego terapię anty-HER2): jeśli obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+) oraz w materiale pooperacyjnym uzyskana jest całkowita odpowiedź patologiczna definiowana jako tpCR (ypT0/is N0) - w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) jeśli stwierdzona jest obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+)	Kryteria włączenia: - nieprzerzutowy operacyjny pierwotny inwazyjny rak piersi, który został potwierdzony badaniem histologicznym - rak piersi z nadekspresją HER2 potwierdzoną laboratoryjnie. W przypadku pacjentek z synchronicznym rakiem inwazyjnym w drugiej piersi, zmiana w drugiej piersi również musiała być HER2-dodatnia - odpowiedni stan zaawansowania w klasyfikacji pTNM (patologiczna klasyfikacja TNM): - w przypadku pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych ($pN \geq 1$) włączano guzy o każdym rozmiarze (poza T0) - w przypadku pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych^ stosowano dodatkowe kryteria włączenia: - rozmiar guza > 1 cm lub - rozmiar guza > 0,5 cm i ≤ 1 cm i spełnione co najmniej jedno kryterium spośród: stopień histologiczny/jądrowy 3, ujemny status receptorów estrogenowych i progesteronowych lub wiek < 35 lat (założono, że odsetek pacjentek z guzem o rozmiarze ≤ 1 cm musi stanowić < 10% całkowitej populacji badania) - znany status receptorów estrogenowych i progesteronowych guza Kryteria wykluczenia - jakiegokolwiek guz w stadium T4 według TNM, włącznie z rakiem zapalnym piersi	Kryteria zgodne w zakresie rozpoznania wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+ Różnice odnotowano w stopniu zaawansowania nowotworu u kwalifikowanych chorych: Populacja wnioskowanego programu obejmuje chore na HER2-dodatniego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu – stopień zaawansowania III lub guz > 2 cm i zajęte węzły chłonne (N+); przy czym należy zauważyć, że stadium III z definicji obejmuje prawie wyłącznie chore z N+. Populacja ITT badania APHINITY również obejmowała chore na HER2-dodatniego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu, jednak zdefiniowaną szerszej niż programie: wymagane było zajęcie węzłów chłonnych (N+; bez względu na rozmiar guza), ale kwalifikowano również pacjentki bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) – z guzem > 1 cm lub z guzem o rozmiarze pomiędzy 0,5 a 1 cm, jeżeli rak rozpoznano w młodym wieku (< 35 lat), status receptorów hormonalnych był ujemny lub z nowotowrem o wysokim stopniu złośliwości (stopień histologiczny/jądrowy 3). Przy tym protokół badania przewidywał odpowiednie, reprezentatywne proporcje pacjentek z N+ i N0 (w związku z czym w trakcie badania konieczne było dokonanie zmiany w protokole tak, aby uniemożliwić dalszą rekrutację chorych z guzami N0). Zaznaczyć przy tym trzeba, że w populacji ITT badania APHINITY większość uwzględnionych pacjentek miała zajęte węzły chłonne (około 63%) i większość miała guza o wielkości ≥ 2 cm (około 60%). Autorzy badania przeprowadzili również analizy w podgrupach dla oceny głównego punktu końcowego, w tym analizę w podgrupie chorych z zajętymi węzłami chłonnymi (N+) – w dużym stopniu odpowiadającej populacji wnioskowanego programu lekowego.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryterium	Program lekowy	Badanie APHINITY	Zgodność
		• jakiegokolwiek guza bez zajęcia węzłów chłonnych (po modyfikacji protokołu)	
Stan pacjenta	Kryteria włączenia: • stan sprawności 0-1 wg Zubroda-WHO lub ECOG • wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią • w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem	Kryteria włączenia: • ECOG 0 lub 1 • frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ zmierzona w badaniu echokardiograficznym (preferowane) lub w wentrykulografii radioizotopowej (z ang. <i>multigated acquisition [MUGA] scan</i>) • wiek ≥ 18 lat • ukończenie wszystkich wymaganych wstępnych badań laboratoryjnych i radiologicznych • kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 7 miesięcy od ostatniej dawki badanej terapii • pisemnie wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu Kryteria wykluczenia: • jakiegokolwiek nowotwór złośliwy w okresie 5 lat poprzedzających rekrutację do badania (poza rakiem szyjki macicy <i>in situ</i>, rakiem jelita grubego <i>in situ</i>, czerniakiem <i>in situ</i> i rakiem podstawonokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry). Nowotwory złośliwe występujące w okresie wcześniejszym niż 5 lat przed randomizacją musiały być leczone radykalnie z użyciem jedynie chirurgii	Kryteria zgodne Zarówno w programie, jak i w badaniu APHINITY uwzględniono pacjentki w dobrym stanie sprawności (ECOG/WHO 0 lub 1). Inne niezgodności Po stronie badania APHINITY wprowadzono wymóg odnośnie do wieku (≥ 18 lat), którego nie zamieszczono w programie lekowym, jednak wydaje się że różnica ta nie ma większego znaczenia praktycznego (nowotwór w większości przypadków dotyczy kobiet w późniejszym wieku – np. średnia w badaniu APHINITY wyniosła około 51 lat). Zarówno w programie, jak i w badaniu podkreślono konieczność wykluczenia ciąży i karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia. W opisywanym badaniu wykluczano też pacjentki z innymi nowotworami złośliwymi w ciągu 5 lat poprzedzających rekrutację do badania, a w programie współistnienie innych aktywnych nowotworów wymaga rokowania związanego z ich obecnością.
Wcześniejsze leczenie	Kryteria włączenia: • przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:	Kryteria włączenia: • rak odpowiednio usunięty metodą amputacji lub operacji oszczędzającej pierś - o w przypadku operacji oszczędzającej pierś marginesy wyciętego guza muszą być	Kryteria zgodne w odniesieniu do wcześniejszego leczenia chirurgicznego Zarówno w przypadku wnioskowanego programu, jak i badania APHINITY, populacja obejmuje wyłącznie pacjentki,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryterium	Program lekowy	Badanie APHINITY	Zgodność
	- o amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii lub - o wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające)	histologicznie wolne od komórek raka inwazyjnego i raka przewodowego in situ (DCIS). W przypadku marginesów zajętych, pacjentka musiała być poddana reoperacji. Jeśli po reoperacji marginesy wciąż były nacieczone komórkami nowotworu, pacjentka przed włączeniem do badania musiała być poddana całkowitemu usunięciu piersi. W przypadku marginesów zajętych przez zrazikowego raka in situ (LCIS) dodatkowa resekcja nie była wymagana • w przypadku amputacji piersi margines chirurgiczny musiał być makroskopowo wolny od nacieku nowotworowego, zajęcie jedynie mikroskopowe było dopuszczalne Kryteria wykluczenia: • jakiegokolwiek leczenie systemowe lub radioterapia z powodu raka (włączając DCIS i LCIS). Pacjentki z grupy wysokiego ryzyka, które otrzymywały w przeszłości leczenie chemoprewencyjne, nie mogły być włączone do badania • wcześniejsze otrzymywanie terapii anty-HER2 z jakiegokolwiek powodu lub innego leczenia biologicznego lub immunoterapii z powodu nowotworu złośliwego	u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne z założeniem radykalnym. Inne niezgodności Ponadto z programu (w przeciwieństwie do badania) nie będą wykluczane chore, które w przeszłości otrzymały, z jakiegokolwiek powodu, inne leczenie onkologiczne czy też były poddawane chemoprewencji. Wskazana niezgodność odpowiada typowej różnicy pomiędzy ściśle wyselekcjonowaną populacją kontrolowanego badania klinicznego, a mniej homogeniczną populacją chorych leczonych w rzeczywistej praktyce.
Współchorobowość	Kryteria wykluczenia: • wartość LVEF co najmniej 50% • nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia	Kryteria włączenia: • frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ zmierzona w badaniu echokardiograficznym (preferowane) lub w wentrykulografii radioizotopowej Kryteria wykluczenia: • jakiegokolwiek rak inwazyjny piersi w przeszłości • jakiegokolwiek nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed włączeniem do badania (poza rakiem szyjki)	Kryteria zasadniczo zgodne Zarówno w programie, jak i w badaniu APHINITY wykluczano osoby ze współistniejącymi nowotworami, a także osoby z istotnymi schorzeniami (w tym kardiologicznymi oraz chorobami płuc) mogącymi ograniczać możliwość stosowania planowanego leczenia. Kryteria dyskwalifikacji z programu nie obejmują natomiast samych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryterium	Program lekowy	Badanie APHINITY	Zgodność
		macicy <i>in situ</i>, rakiem jelita grubego <i>in situ</i>, czerniakiem <i>in situ</i> i rakiem podstawnkomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry). Nowotwory w okresie wcześniejszym niż 5 lat przed randomizacją musiały być leczone radykalnie z użyciem jedynie chirurgii • poważna choroba sercowo-naczyniowa lub inna, w tym: ○ niewydolność serca lub dysfunkcja skurczowa lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory < 50%) w przeszłości ○ niekontrolowane arytmie wysokiego ryzyka ○ dławica piersiowa wymagająca leczenia ○ klinicznie istotna wada zastawkowa serca ○ cechy zawału pełnościennego w badaniu elektrokardiograficznym ○ źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (np. SBP > 180 mmHg, DBP > 100 mmHg) • inna choroba współistniejąca mogąca zaburzać planowane leczenie, w tym ciężkie choroby płuc • nieprawidłowy wynik w którymkolwiek z badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach badania klinicznego przed randomizacją: ○ poziom bilirubiny całkowitej w surowicy > 1,5xGGN (górną granicę normy), w przypadku pacjentek z chorobą Gilberta dozwolony jest poziom do 2xGGN ○ aktywność aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej > 1,25xGGN ○ aktywność fosfatazy alkalicznej > 2,5xGGN ○ poziom kreatyniny w surowicy > 1,5xGGN ○ liczba białych krwinek < 2500/mm³	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryterium	Program lekowy	Badanie APHINITY	Zgodność
		- o liczba neutrofilii < 1500/mm³ - o liczba płytek krwi < 100 000/mm³	

[^] kryterium to było obecne w pierwszej wersji protokołu i zostało zniesione w kolejnych, przez co po zmianie włączano tylko pacjentki z zajęciem węzłów chłonnych (protokół zmieniono po uwzględnieniu 3655 chorych, w celu uzyskania zakładanej początkowo liczby pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

Chore zakwalifikowane w badaniu APHINITY do grupy P+T+CTH otrzymywały pertuzumab dożylnie w dawce 840 mg przy pierwszym podaniu, a następnie 420 mg co 3 tygodnie wraz z trastuzumabem w dawce nasycającej 8 mg/kg dożylnie przy pierwszym podaniu, a przy następnych w dawce 6 mg/kg. Leki te podawane były w 3-tygodniowych cyklach, w pierwszym dniu cyklu. Grupa kontrolna otrzymywała leczenie w identyczny sposób, jedynie zamiast pertuzumabu podawano placebo (PBO) w takiej samej objętości. Terapia anty-HER2 była stosowana przez maksymalnie 18 cykli leczenia (do roku leczenia).

Dodatkowo pacjentki, zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego, otrzymywały chemioterapię adjuwantową z lub bez antracyklin. Grupa przyjmująca chemioterapię zawierającą antracykliny otrzymywała początkowo 3 lub 4 cykle terapii w opisanym schemacie FEC/FAC lub 4 cykle leczenia w schemacie AC/EC, a potem 4 cykle trastuzumabu z pertuzumabem/placebo i docetakselem lub paklitakselem. Grupa otrzymująca chemioterapię niezawierającą antracyklin otrzymywała 6 cykli terapii składającej się z trastuzumabu i pertuzumab/placebo oraz docetakselu i karboplatyny.

Modyfikacje dawek chemioterapii były dozwolone w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie dopuszczano natomiast modyfikacji dawek leków anty-HER2.

W protokole badania określono również, jakie terapie dodatkowe mogły być stosowane u pacjentek włączonych do badania. Mogły one przyjmować m. in. niektóre leki działające na układ sercowo-naczyniowy, leki z grupy antagonistów receptorów H_1 i H_2 , glikokortykosteroidy - krótkoterminowo oraz leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwbiegunkowe. Zdefiniowane zostały również terapie niedozwolone w czasie trwania badania; były to m.in. inne terapie przeciwko nowotworom złośliwym i antykoncepcja hormonalna.

Według wskazań klinicznych, dozwolona była także radioterapia adjuwantowa i hormonoterapia stosowane po zakończeniu chemioterapii (hormonoterapię stosowano tylko u pacjentek HR+). Rekomendacje co do ich stosowania zostały zawarte w protokole badania.

Tabela 16. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (von Minckwitz 2017).

	P+T+CTH	PBO+T+CTH
Dawkowanie – terapia anty-HER2	trastuzumab [T] w dawce nasycającej 8 mg/kg dożylnie przy pierwszym podaniu, następnie 6 mg/kg w 3-tygodniowych cyklach pertuzumab [P] w dawce nasycającej 840 mg dożylnie przy pierwszym podaniu, następnie 420 mg w 3-tygodniowych cyklach - do 18 cykli w ciągu roku terapii. Leki były podawane w dniu pierwszym każdego cyklu terapii, począwszy od pierwszego cyklu zawierającego tak-san. Najpierw podawano trastuzumab, a potem pertuzumab.	trastuzumab [T] w dawce nasycającej 8 mg/kg dożylnie przy pierwszym podaniu, następnie 6 mg/kg w 3-tygodniowych cyklach placebo [PBO] w dawce 840 mg dożylnie przy pierwszym podaniu, następnie 420 mg w 3-tygodniowych cyklach - do 18 cykli w ciągu roku terapii. Leki były podawane w dniu pierwszym każdego cyklu terapii, począwszy od pierwszego cyklu zawierającego tak-san. Najpierw podawano trastuzumab, a potem placebo.
Dawkowanie – chemioterapia	Chemioterapia adjuwantowa zawierająca antracykliny lub bez antracyklin – zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. 1. Stosowane schematy chemioterapii zawierających antracykliny: a) schemat FEC/FAC: 3 lub 4 trzytygodniowe cykle leczenia składające się z podawanych dożylnie w pierwszym dniu cyklu 5-fluorouracylu w dawce 500-600 mg/m² (maksymalnie 1200 mg), epirubicyny w dawce 90-120 mg/m² (zamiast epirubicyny akceptowana była również doksorubicyna w dawce 50mg/m²) oraz cyklofosfamid w dawce 500-600 mg/m². b) schemat AC/EC: 4 cykle leczenia składające się z podawanych dożylnie w pierwszym dniu cyklu doksorubicyny w dawce 60 mg/m² (zamiennie akceptowana była również epirubicyna w dawce 90-120 mg/m²) i cyklofosfamid w dawce 500-600 mg/m². Cykle te mogły trwać 3 lub 2 tygodnie. W przypadku cykli dwutygodniowych (<i>dose dense</i>) podawany był dodatkowo czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Po zakończonych cyklach leczenia w schemacie FEC/FAC (3 lub 4 cykle) lub w schemacie AC/EC (4 cykle) następowały 3 lub 4 cykle trastuzumabu i pertuzumabu/placebo (dawkowanie podane wyżej w tabeli), po których podawano dożylnie docetaksel w dawce 100 mg/m² utrzymywanej przez co najmniej 3 cykle. Alternatywnie, zgodnie z lokalną praktyką lub wskazaniem można było stosować docetaksel w stałej dawce 75 mg/m² przez wszystkie 4 cykle albo rozpocząć od dawki 75 mg/m² w pierwszym cyklu, a w kolejnych cyklach eskalować ją do 100 mg/m² w przypadku braku toksyczności ograniczającej dawkę. Zamiast docetakselu akceptowany był także paklitaksel podawany w stałej dawce 80 mg/m² w 12 cyklach leczenia trwających po tydzień każdy 2. Stosowany schemat chemioterapii niezawierający antracyklin: podawane były trastuzumab i pertuzumab/placebo zgodnie z dawkowaniem podanym wyżej w tabeli, po których pacjentki przez 6 cykli leczenia otrzymywały dożylnie docetaksel w dawce 75 mg/m², a potem karboplatynę dożylnie w dawce AUC 6 (z ang. <i>area under curve</i>). Kolejność podawania docetakselu i karboplatyny można było zmienić zgodnie z lokalną praktyką leczenia. Całkowita jednorazowa dawka karboplatyny nie mogła przekraczać 900 mg.	
Modyfikacje dawek	W przypadku 5-fluorouracylu, epirubicyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu, docetakselu i paklitakselu dozwolona była redukcja lub opóźnienie dawki w przypadku toksyczności leczenia. W protokole opisany został szczegółowy schemat redukcji i opóźnień dawek lub dyskontynuacji podawania danego leku w zależności od stopnia, czasu trwania i rodzaju zdarzeń niepożądanych. Pozostawiono również możliwość modyfikacji dawek chemioterapii w przypadkach nieopisanych w protokole, miało to następować według charakterystyki produktu leczniczego i zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. Infuzja docetakselu mogła być spowolniona w przypadku występowania niewielkich objawów, np. zaczerwienienia skóry lub lokalnych reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia poważnego spadku ciśnienia tętniczego, skurczu oskrzeli lub uogólnionej wysypki/rumienia należało zaprzestać terapii docetakselem i wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należało zaprzestać badanej terapii, pacjentki takie pozostawały w obserwacji do momentu wycofania zgody na dalszy udział w badaniu. Zaprzestanie chemioterapii adjuwantowej z lub bez antracyklin nie dyskwalifikowało pacjentki z otrzymywania badanej terapii anty-HER2 zgodnie z założonym schematem leczenia.	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	P+T+CTH	PBO+T+CTH
	Modyfikacje dawek trastuzumabu i pertuzumabu/placebo nie były dozwolone. Dozwolone było spowolnienie lub czasowe przerwanie pierwszej infuzji (nasycającej) tych leków w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją oraz odroczenie dawki w celu oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych takich jak mielosupresja lub zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym. Jeśli leczenie trastuzumabem lub pertuzumabem/placebo było wstrzymane przez okres 2 kolejnych cykli leczenia lub trwale przerwane, pacjentka zostanie wycofana z całości leczenia przewidzianego w protokole. W takim przypadku dalsze leczenie było pozostawione do decyzji lekarza prowadzącego według wskazań klinicznych. W przypadku pominięcia przez pacjentkę jednej dawki pertuzumabu/placebo lub trastuzumabu (gdy odstęp między kolejnymi dawkami wyniósł 6 tygodni lub więcej), następne podanie danego leku powinno nastąpić w dawce nasycającej, a kolejne w dawce podtrzymującej. Opóźnienie dawki jednego z leków powodowało opóźnienie całego cyklu terapii, aby cykle leczenia pozostały wewnętrznie zsynchronizowane.	
Dozwolone terapie dodatkowe	W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją trastuzumabu lub pertuzumabu/placebo, dozwolona była premedykacja z użyciem paracetamolu i leków przeciwhistaminowych w dalszych cyklach leczenia. W przypadku docetakselu dozwolona była premedykacja glikokortykosteroidem według lokalnych wytycznych. Dozwolone było stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności hematologicznej i w celu leczenia neutropenii według lokalnej praktyki leczenia. Dozwolone było także stosowanie: • antykoncepcji niehormonalnej; • antagonistów receptorów H_1 i H_2; • leków oddziałujących na układ sercowo-naczyniowy: ○ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerów receptora angiotensyny, beta blokerów, blokerów kanałów wapniowych i diuretyków – w terapii nadciśnienia w celu obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości $< 140/90$; ○ beta blokerów, blokerów kanałów wapniowych i digoksyny – w celu kontroli akcji serca; ○ leków przeciwplatekcyjnych • leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych; • glikokortykosteroidów krótkoterminowo w celu leczenia lub zapobiegania reakcjom alergicznym lub związanym z infuzją leku (maksymalnie 20 mg deksametazonu dziennie przez nie dłużej niż 7 kolejnych dni); • leków przeciwwymiotnych; • leków przeciwbiegunkowych; • analogów LHRH/GnRH; • suplementów witaminowych i mineralnych; • bisfosfonianów.	
Zabronione terapie dodatkowe	• Jakiegokolwiek terapii przeciwko nowotworom złośliwym inne, niż przyjmowane w ramach badania, włączając terapie celowane • Jakiegokolwiek terapii w ramach innego badania klinicznego • Preparaty ziołowe poza tymi, których podawanie rozpoczęto przed włączeniem do badania i kontynuowano w trakcie badania • Jakiegokolwiek aktywnej systemowo hormonalnej metody antykoncepcji poza wkładkami domacicznymi uwalniającymi progesteron, które były założone przed włączeniem do badania • Hormonalnej terapii zastępczej	
Radioterapia	W przypadku istnienia wskazań klinicznych, dozwolone było stosowanie radioterapii adjuwantowej. Miała być ona stosowana po zakończeniu chemioterapii, w czasie trwania leczenia celowanego na HER2. W protokole badania zawarto rekomendacje co do wskazań, obszaru napromieniania oraz	

	P+T+CTH	PBO+T+CTH
	dawkowania radioterapii u pacjentek poddanych poszczególnym rodzajom zabiegów (terapia oszczędzająca piersi/całkowite usunięcie piersi/biopsja węzła wartowniczego lub pachowego). Każde centrum leczenia musiało mieć wcześniej ustalone zasady stosowania radioterapii u pacjentek w badaniu.	
	W pierwotnym protokole w ramach terapii hormonalnej dozwolone było stosowanie tamoksyfenu, ablacji jajników i inhibitorów aromatazy (inhibitorów aromatazy jedynie u pacjentek po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi z dodatnim stanem receptorów hormonalnych). Niedozwolone były inne formy terapii hormonalnej, włączając stosowanie tzw. „czystych” antagonistów receptorów estrogenowych oraz środków progestagennych.	
Leczenie hormonalne	Po zmianie protokołu, wraz z poprawką D, dozwolono używanie terapii hormonalnej zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W protokole zawarto rekomendacje co do zalecanej hormonoterapii u pacjentek przed i po menopauzie z rakiem piersi z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych. Miała być ona stosowana po zakończeniu chemioterapii przez co najmniej 5 lat. Wymagano, by ośrodki uczestniczące w badaniu miały wcześniej ustalone zasady stosowania tamoksyfenu, ablacji jajników i inhibitorów aromatazy u pacjentek włączonych do badania.	

Pacjentki otrzymywały maksymalnie 18 cykli leczenia anti-HER2. Pacjentka mogła być też wcześniej wycofana z badania przez lekarza prowadzącego z powodu pojawienia się nowej choroby, zdarzeń niepożądanych, niepowodzenia leczenia, powodów administracyjnych lub innych. Chora mogła też sama wycofać zgodę na dalszy udział w badaniu. Wstrzymanie terapii HER2 przez okres 2 lub więcej kolejnych cykli terapii z powodu zdarzeń niepożądanych powodowało wykluczenie pacjentki z dalszego otrzymywania leczenia w ramach badania.

6.5 Skuteczność kliniczna

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki z badania APHINITY z czterech różnych okresów obserwacji, co zaznaczono w każdej z tabeli z podaniem właściwego źródła.

Z kolei w następnej tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe skuteczności ocenione we wspomnianej próbie wraz z ich definicją.

Tabela 17. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu APHINITY (von Minckwitz 2017).

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. <i>invasive-disease-free survival</i>) – główny punkt końcowy	Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego ze zdarzeń: - nawrót miejscowy inwazyjnego guza, - nawrót lokoregionalny inwazyjnego raka piersi, - odległy nawrót raka piersi, - inwazyjny rak drugiej piersi, - zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Dane cenzorowano w ostatnim dniu, w którym stwierdzono brak choroby inwazyjnej. Definicja wyklucza zdarzenie w postaci wystąpienia innego pierwotnego nowotworu złośliwego (poza piersią).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym drugi rak niebędący rakiem piersi (poszerzona definicja, wg STEEP)	Punkt końcowy zdefiniowany jak IDFS (powyżej), z dodatkowym uwzględnieniem jako zdarzenia wystąpienia pierwotnego nowotworu innego niż rak piersi, z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry oraz raka <i>in situ</i> w dowolnym umiejscowieniu.
Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia zdarzenia DFS, w tym drugiego pierwotnego nowotworu innego niż rak piersi lub nieinwazyjnego raka przewodowego piersi (DCIS, ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>) po przeciwnej lub tej samej stronie. Pacjentki, u których zdarzenie nie wystąpiło do momentu analizy danych były cenzorowane według daty ostatniego znanego braku zdarzenia.
Okres wolny od wznowy (RFI, ang. <i>recurrence-free interval</i>)	Czas od randomizacji do daty pierwszego stwierdzenia wznowy (miejscowej, regionalnej lub odległej). Pacjentki bez wznowy w momencie analizy były cenzorowane z datą zgonu lub ostatnią dostępną datą pozostawiania przy życiu.
Okres wolny od raka piersi (BCFI, ang. <i>breast cancer-free interval</i>)	Czas od randomizacji do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej raka piersi, inwazyjnego raka drugiej piersi lub raka nieinwazyjnego przewodowego sutka (przeciwnostronnego lub z tej samej strony ciała).
Okres wolny od wznowy odległej (DRFI, ang. <i>distant recurrence-free interval</i>)	Czas od randomizacji do daty pierwszego stwierdzenia wznowy odległej. Pacjentki bez wznowy w momencie analizy były cenzorowane z datą zgonu lub ostatnią dostępną datą pozostawiania przy życiu.
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Ocena jakości życia	Ocena wykonywana osobiście przez pacjenta, przy pomocy określonych kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 oraz EQ-5D 3L.

6.5.1 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

6.5.1.1 Analiza w populacji ITT oraz w podgrupach z/bez zajęcia węzłów chłonnych

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z badania APHINITY na temat oceny przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) w populacji ITT oraz podgrupach z/bez zajęcia węzłów chłonnych, z daną liczbą zajętych węzłów chłonnych, a także z/bez zajęcia węzłów chłonnych wraz z podziałem na status receptorów hormonalnych. Wykonano przy tym testy interakcji dla każdej z wyróżnionych podgrup, określające jej związek z wynikiem oceny skuteczności analizowanych terapii.

Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI), p
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	wszystkie pacjentki	171/2400 (7,1%)	3-letnie: 94,06% (95% CI: 93,09%; 95,03%)^	210/2404 (8,7%)	3-letnie: 93,24% (95% CI: 92,21%; 94,26%)^	0,81 (0,66; 1,00), p = 0,0446^

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI), p
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>		221/2400 (9,2%)	6-letnie: 90,56% (95% CI: 89,35%; 91,77%)^	287/2404 (11,9%)	6-letnie: 87,76% (95% CI: 86,40%; 89,13%)^	0,76 (0,64; 0,91)
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>		267/2400 (11,1%)	8-letnie: 88,43% (95% CI: 87,10%; 89,76%)^	342/2404 (14,2%)	8-letnie: 85,76% (95% CI: 84,32%; 87,21%)^	0,77 (0,66; 0,91)
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i>		303/2400 (12,6%)	10-letnie: 87,17% (95% CI: 85,77%; 88,57%)^	379/2404 (15,8%)	10-letnie: 83,82% (95% CI: 82,29%; 85,36%)^	0,79 (0,68; 0,92)
Zajęcie węzłów chłonnych						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,17)	brak	32/897 (3,6%)	3-letnie: 97,5%	29/902 (3,2%)	3-letnie: 98,4%	1,13 (0,68; 1,86), p = 0,64
	zajęte	139/1503 (9,2%)	3-letnie: 92,0%	181/1502 (12,1%)	3-letnie: 90,2%	0,77 (0,62; 0,96), p = 0,02
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,11)	brak	48/897 (5,4%)	6-letnie: 95,0%	48/902 (5,3%)	6-letnie: 94,9%	1,02 (0,69; 1,53)
	zajęte	173/1503 (11,5%)	6-letnie: 87,9%	239/1502 (15,9%)	6-letnie: 83,4%	0,72 (0,59; 0,87)
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i> (test interakcji p = 0,09*)	brak	65/897 (7,2%)	8-letnie: 92,28%	66/902 (7,3%)	8-letnie: 93,30%	1,01 (0,72; 1,42)
	zajęte	202/1503 (13,4%)	8-letnie: 86,14%	276/1502 (18,4%)	8-letnie: 81,23%	0,72 (0,60; 0,87)
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i> (test interakcji p = 0,09*)	brak	79/897 (8,8%*)	bd.	80/902 (8,9%*)	bd.	1,01 (0,74; 1,38)
	zajęte	224/1503 (14,9%*)	bd.	299/1502 (19,9%*)	bd.	0,74 (0,62; 0,88)
Zajęcie węzłów chłonnych i status receptorów hormonalnych						
	zajęte i dodatni	100/947 (10,6%*)	6-letnie: 88,75%	149/965 (15,4%*)	6-letnie: 83,94%	0,68 (0,53; 0,88)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,40*)	zajęte i ujemny	73/556 (13,1%*)	6-letnie: 86,44%	90/537 (16,8%*)	6-letnie: 82,33%	0,77 (0,56; 1,05)
	brak i dodatni	31/589 (5,3%*)	6-letnie: 95,01%	32/581 (5,5%*)	6-letnie: 94,88%	1,10 (0,55; 2,17)
	brak i ujemny	17/308 (5,5%*)	6-letnie: 94,92%	16/321 (5,0%*)	6-letnie: 94,97%	0,99 (0,61; 1,63)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI), p
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i> (test interakcji p = 0,30*)	zajęte i dodatni	118/947 (12,5%*)	8-letnie: 87,05%	174/965 (18,0%*)	8-letnie: 81,69%	0,68 (0,54; 0,86)
	zajęte i ujemny	84/556 (15,1%*)	8-letnie: 84,59%	102/537 (19,0%*)	8-letnie: 80,41%	0,78 (0,58; 1,04)
	brak i dodatni	43/589 (7,3%*)	8-letnie: 92,00%	42/581 (7,2%*)	8-letnie: 93,35%	1,05 (0,68; 1,60)
	brak i ujemny	22/308 (7,1%*)	8-letnie: 92,75%	24/321 (7,5%*)	8-letnie: 93,21%	0,95 (0,54; 1,70)
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i> (test interakcji p = 0,22*)	zajęte i dodatni	131/947 (13,8%*)	bd.	193/965 (20,0%*)	bd.	0,68 (0,55; 0,85)
	zajęte i ujemny	93/556 (16,7%*)	bd.	106/537 (19,7%*)	bd.	0,83 (0,63; 1,10)
	brak i dodatni	52/589 (8,8%*)	bd.	52/581 (9,0%*)	bd.	1,03 (0,70; 1,51)
	brak i ujemny	27/308 (8,8%*)	bd.	28/321 (8,7%*)	bd.	0,98 (0,58; 1,66)
Liczba zajętych węzłów						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,37)	0, guz ≤ 1 cm	2/90 (2,2%)	97,7%	4/84 (4,8%)	97,5%	0,48 (0,09; 2,60)
	0, guz > 1 cm	30/807 (3,7%)	97,5%	25/818 (3,1%)	98,5%	1,23 (0,72; 2,10)
	1-3	55/907 (6,1%)	94,9%	75/900 (8,3%)	93,8%	0,73 (0,52; 1,04)
	≥ 4	84/596 (14,1%)	87,5%	106/602 (17,6%)	84,7%	0,79 (0,59; 1,05)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,31*)	0, guz ≤ 1 cm	4/90 (4,4%*)	bd.	5/84 (6,0%*)	bd.	0,76 (0,20; 2,83)
	0, guz > 1 cm	44/807 (5,5%*)	bd.	43/818 (5,3%*)	bd.	1,05 (0,69; 1,60)
	1-3	70/907 (7,7%*)	bd.	107/900 (11,9%*)	bd.	0,64 (0,48; 0,87)
	≥ 4	103/596 (17,3%*)	bd.	132/602 (21,9%*)	bd.	0,78 (0,60; 1,00)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,12*)	0	48/897 (5,4%*)	bd.	48/902 (5,3%*)	bd.	1,02 (0,69; 1,53)
	≥ 1	173/1503 (11,5%*)	bd.	239/1502 (15,9%*)	bd.	0,72 (0,59; 0,87)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z *EPAR 2018*.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W każdym punkcie odcięcia danych odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH – dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 11,3 lata HR wyniósł 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92).

Istotny wynik wskazujący na korzystny efekt adjuwantowej terapii pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem odnotowano też w podgrupie **chorych z zajętymi węzłami chłonnymi**, a obserwowany efekt dla każdego punktu odcięcia danych był większy niż w populacji ITT – w najdłuższym okresie obserwacji HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88). W przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej nie różniło się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami interwencji. Z kolei biorąc pod uwagę zajęcie węzłów chłonnych i status receptorów hormonalnych, tylko w podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi i dodatnim statusem receptorów hormonalnych obserwowano znamienne efekty adjuwantowej terapii P+T+CTH – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,3 lata HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), niemniej w podgrupie z zajętymi węzłami chłonnymi i ujemnym statusem receptorów hormonalnych wyniki były spójne i liczbowo także wskazywały na zmniejszenie ryzyka. Istotne wyniki na korzyść P+T+CTH odnotowano także w medianie okresu obserwacji wynoszącej 74,1 miesiąca w analizie z podziałem na poszczególną liczbę zajętych węzłów chłonnych.

W kolejnej tabeli podsumowano dane odnośnie do miejsca pierwszego wystąpienia choroby inwazyjnej (rodzaju zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej).

Tabela 19. Umieszczenie pierwszego nawrotu choroby inwazyjnej, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Umieszczenie 1 zdarzenia choroby inwazyjnej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja ITT (N = 2400 vs N = 2404)					
	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	171 (7,1%)	210 (8,7%)		nd.^
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	Odległe nawroty	112 (4,7%)	139 (5,8%)	0,81 (0,63; 1,03) p = 0,0831	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0823
	• w tym przerzuty do OUN	45 (1,9%)	44 (1,8%)	1,02 (0,68; 1,55) p = 0,9085	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9085
	Lokoregionalny nawrót	26 (1,1%)	34 (1,4%)	0,77 (0,46; 1,27) p = 0,3032	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3016

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Umieszczenie 1 zdarzenia choroby inwazyjnej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>	Pojawienie się kontralateralnego guza	5 (0,2%)	11 (0,5%)	0,46 (0,16; 1,31) p = 0,1441	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1336
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	28 (1,2%)	26 (1,1%)	1,08 (0,63; 1,83) p = 0,7796	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7796
	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	221 (9,2%)	287 (11,9%)		nd.^
	Odległe nawroty	141 (5,9%)	184 (7,7%)	0,77 (0,62; 0,95) p = 0,0144	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 57 (32; 279) p = 0,0140
	• w tym przerzuty do OUN	49 (2,0%)	49 (2,0%)	1,00 (0,68; 1,48) p = 0,9934	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9934
	Lokoregionalny nawrót	28 (1,2%)	49 (2,0%)	0,57 (0,36; 0,91) p = 0,0177	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 115 (64; 618) p = 0,0161
	Pojawienie się kontralateralnego guza	13 (0,5%)	15 (0,6%)	0,87 (0,41; 1,82) p = 0,7082	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7079
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	39 (1,6%)	39 (1,6%)	1,00 (0,64; 1,56) p = 0,9941	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9941
	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	267 (11,1%)	342 (14,2%)		nd.^
	Odległe nawroty	149 (6,2%)	204 (8,5%)	0,73 (0,60; 0,90) p = 0,0026	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 44 (27; 125) p = 0,0025
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>	• w tym przerzuty do OUN	51 (2,1%)	53 (2,2%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8496	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8495
	Lokoregionalny nawrót	32 (1,3%)	57 (2,4%)	0,56 (0,37; 0,86) p = 0,0086	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 97 (56; 363) p = 0,0076
	Pojawienie się kontralateralnego guza	28 (1,2%)	22 (0,9%)	1,27 (0,73; 2,22) p = 0,3916	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3904
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	58 (2,4%)	59 (2,5%)	0,98 (0,69; 1,41) p = 0,9327	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9327
	Zdarzenia nawrotu choroby	303 (12,6%)	379 (15,8%)		nd.^

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Umiejscowienie 1 zdarzenia choroby inwazyjnej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
11,3 lata; 28.10.2024; Loibl 2025	inwazyjnej ogółem				
	Odległe nawroty	150 (6,3%)	211 (8,8%)	0,71 (0,58; 0,87) p = 0,0010	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 40 (25; 97) p = 0,0009
	• w tym przerzuty do OUN	51 (2,1%)	53 (2,2%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8496	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8495
	Lokoregionalny nawrót	35 (1,5%)	61 (2,5%)	0,57 (0,38; 0,87) p = 0,0084	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 93 (54; 347) p = 0,0075
	Pojawienie się kontralateralnego guza	43 (1,8%)	29 (1,2%)	1,49 (0,93; 2,37) p = 0,0973	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0950
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	75 (3,1%)	78 (3,2%)	0,96 (0,71; 1,32) p = 0,8134	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8134
Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych (N = 1503 vs N = 1502)					
74,1 miesiąca, 19.06.2019; Piccart 2021	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	173 (11,5%)	239 (15,9%)	0,72 (0,60; 0,87) p = 0,0005	-0,04 (-0,07; -0,02) NNT = 23 (15; 52) p = 0,0004
	Odległe nawroty	124 (8,3%)	167 (11,1%)	0,74 (0,59; 0,93) p = 0,0082	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 35 (21; 133) p = 0,0078
	• w tym przerzuty do OUN	41 (2,7%)	44 (2,9%)	0,93 (0,61; 1,42) p = 0,7390	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7390
	Lokoregionalny nawrót	20 (1,3%)	35 (2,3%)	0,57 (0,33; 0,98) p = 0,0438	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 101 (52; 2404) p = 0,0408
	Pojawienie się kontralateralnego guza	3 (0,2%)	11 (0,7%)	0,27 (0,08; 0,97) p = 0,0456	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 188 (99; 2170) p = 0,0319
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	26 (1,7%)	26 (1,7%)	1,00 (0,58; 1,71) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
101 miesięcy, 10.01.2022; Loibl 2024	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	202 (13,4%)	276 (18,4%)	0,73 (0,62; 0,86) p = 0,0002	-0,05 (-0,08; -0,02) NNT = 21 (14; 43) p = 0,0002
	Odległe nawroty	131 (8,7%)	184 (12,3%)	0,71 (0,58; 0,88) p = 0,0017	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 29 (18; 75) p = 0,0015

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Umieszczenie 1 zdarzenia choroby inwazyjnej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	• w tym przerzuty do OUN	43 (2,9%)	48 (3,2%)	0,90 (0,60; 1,34) p = 0,5925	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5923
	Lokoregionalny nawrót	23 (1,5%)	39 (2,6%)	0,59 (0,35; 0,98) p = 0,0423	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 94 (49; 1984) p = 0,0397
	Pojawienie się kontralateralnego guza	13 (0,9%)	16 (1,1%)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5751	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5744
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	35 (2,3%)	37 (2,5%)	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8092	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8092
Pacjenci bez zajęcia węzłów chłonnych (N = 897 vs N = 902)					
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	48 (5,4%)	48 (5,3%)	1,01 (0,68; 1,48) p = 0,9777	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9777
	Odległe nawroty	17 (1,9%)	17 (1,9%)	1,01 (0,52; 1,96) p = 0,9869	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9869
	• w tym przerzuty do OUN	8 (0,9%)	5 (0,6%)	1,61 (0,53; 4,90) p = 0,4026	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3982
	Lokoregionalny nawrót	8 (0,9%)	14 (1,6%)	0,57 (0,24; 1,36) p = 0,2087	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2021
	Pojawienie się kontralateralnego guza	10 (1,1%)	4 (0,4%)	2,51 (0,79; 7,99) p = 0,1180	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1053
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	13 (1,4%)	13 (1,4%)	1,01 (0,47; 2,16) p = 0,9886	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9886
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>	Zdarzenia nawrotu choroby inwazyjnej ogółem	65 (7,2%)	66 (7,3%)	0,99 (0,71; 1,38) p = 0,9540	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9540
	Odległe nawroty	18 (2,0%)	20 (2,2%)	0,91 (0,48; 1,70) p = 0,7562	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7561
	w tym przerzuty do OUN	8 (0,9%)	5 (0,6%)	1,61 (0,53; 4,90) p = 0,4026	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3982
	Lokoregionalny nawrót	9 (1,0%)	18 (2,0%)	0,50 (0,23; 1,11) p = 0,0900	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0830
	Pojawienie się kontralateralnego guza	15 (1,7%)	6 (0,7%)	2,51 (0,98; 6,45) p = 0,0552	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 100 (51; 6999) p = 0,0468

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Umieszczenie 1 zdarzenia choroby inwazyjnej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu	23 (2,6%)	22 (2,4%)	1,05 (0,59; 1,87) p = 0,8651	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8651

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odstąpiono od liczenia RR i RD z uwagi na HR podany w publikacji.

Wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby inwazyjnej, najczęściej wynikał on z pojawienia się przerzutów odległych – w najdłuższym okresie obserwacji taka sytuacja dotyczyła 6,3% chorych z grupy otrzymującej P+T+CTH oraz 8,8% chorych z grupy PBO+T+CTH, w tym przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego były przyczyną stwierdzenia nawrotu choroby inwazyjnej u 2,1% chorych z grupy interwencji oraz 2,2% chorych z grupy kontrolnej. W grupie chorych otrzymujących terapię adjuwantową w postaci skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu odnotowano istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się zdarzenia nawrotów odległych (0,71 [95% CI: 0,58; 0,87], $p = 0,0010$, NNT = 40 [95% CI: 25; 97]), jak i lokoregionalnego nawrotu (0,57 [95% CI: 0,38; 0,87], $p = 0,0084$, NNT = 93 [95% CI: 54; 347]).

Podobne wnioskowanie dotyczyło także **podgrupy pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych**. W okresie obserwacji o medianie 101 miesięcy nawrót choroby inwazyjnej najczęściej wynikał z pojawienia się przerzutów odległych (8,7% chorych z grupy P+T+CTH i 12,3% pacjentów z grupy PBO+T+CTH). W grupie chorych otrzymujących terapię adjuwantową w postaci skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu odnotowano istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się zdarzenia nawrotów odległych (0,71 [95% CI: 0,58; 0,88], $p = 0,0017$, NNT = 29 [95% CI: 18; 75]), jak i lokoregionalnego nawrotu (0,59 [95% CI: 0,35; 0,98], $p = 0,0423$, NNT = 94 [95% CI: 49; 1984]).

Ponadto w publikacji *Gelber 2022* podkreślono, że wyniki analizy STEPP potwierdzają wnioskowanie o tym, że dodanie adjuwantowego pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii jest korzystne u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2+ oraz zajęciem węzłów chłonnych. Wyraża się to w średnim bezwzględny zysku na poziomie 4,5 p.p. w 6-letnim IDFS, odpowiednio 87,9% vs 83,4%. Korzyści te są widoczne niezależnie od podgrupy STEPP, przy czym największy zysk obserwuje się w podgrupie ze średnim złożonym ryzykiem klinicznym (6,9 p.p., odpowiednio 93,6% vs 86,7%), ze średnią liczbą kopii HER2 (7,4 p.p., odpowiednio 90,7% vs 83,3%) oraz z najwyższym odsetkiem komórek TIL (7,4 p.p., odpowiednio 92,3% vs 84,9%). Dane te podsumowuje poniższa tabela.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 20. Analiza STEPP w obrębie 6-letniego IDFS, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Podgrupa	P+T+CTH, 6-letnie IDFS	PBO+T+CTH, 6-letnie IDFS	Różnica (SE) [p.p.]
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Gelber</i> 2022	Ogółem	87,9%	83,5%	4,5 (1,2)
	Złożone ryzyko kliniczne			
	Najniższe	-	-	-
	Pośrednie	93,6%	86,7%	6,9 (2,3)
	Największe	79,4%	75,4%	4,0 (3,2)
	Odsetek komórek TIL			
	Najniższy	87,2%	82,6%	4,6 (2,7)
	Pośredni	85,4%	84,8%	0,6 (2,7)
	Najwyższy	92,3%	84,9%	7,4 (2,4)
	Liczba kopii HER2			
	Najniższa	84,1%	82,1%	2,0 (2,8)
	Pośrednia	90,7%	83,3%	7,4 (2,5)
	Najwyższa	87,7%	85,3%	2,4 (2,6)

6.5.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym drugi rak niebędący rakiem piersi

Wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej określanego według szerszej definicji (uwzględnienie jako zdarzenia pojawienia się innego niż rak pierwsi nowotworu pierwotnego) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, definicja uwzględniająca pojawienie się innego niż rak piersi nowotworu pierwotnego), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% x-letnie IDFS	N (%)	% x-letnie IDFS	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz</i> 2017	189 (7,9%)	3-letnie: 93,50% (95% CI: 92,49%; 94,51%) [^]	230 (9,6%)	3-letnie: 92,51% (95% CI: 91,43%; 93,58%) [^]	0,82 (0,68; 0,99); p = 0,0430^{^^}

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% x-letnie IDFS	N (%)	% x-letnie IDFS	
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>	bd.	6-letnie: 89,31% (95% CI: 88,03%; 90,59%) [^]	bd.	6-letnie: 86,42% (95% CI: 85,00%; 87,44%) [^]	bd.
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>	bd.	8-letnie: 87,08% (95% CI: 85,69%; 88,48%) [^]	bd.	8-letnie: 83,82% (95% CI: 82,29%; 85,34%) [^]	bd.
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i>	bd.	10-letnie: 85,23% (95% CI: 83,74%; 86,71%) [^]	bd.	10-letnie: 81,31% (95% CI: 79,69%; 82,93%) [^]	bd.

[^] dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877);

^{^^} dane z EPAR 2018.

W okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca w grupie otrzymującej pertuzumab wraz z trastuzumabem odnotowano mniej zdarzeń spełniających kryteria zdarzeń IDFS w poszerzonej definicji, niż w grupie kontrolnej gdzie nie stosowano pertuzumabu – 7,9% vs 9,6%. Różnice te były istotne statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99), p = 0,0430. Odsetek chorych uzyskujących 10-letnie IDFS według poszerzonej definicji wyniósł 85,23% w grupie pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem oraz 81,31% w grupie otrzymującej trastuzumab bez pertuzumabu.

6.5.3 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania APHINITY w zakresie oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby (DFS), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% x-letnie DFS	N (%)	% x-letnie DFS	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i>	192 (8,0%)	3-letnie: 93,42% (95% CI: 92,40%; 94,43%) [^]	236 (9,8%)	3-letnie: 92,29% (95% CI: 91,21%; 93,38%) [^]	0,81 (0,67; 0,98); p = 0,0327^{^^}
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>	bd.	6-letnie: 88,99% (95% CI: 87,69%; 90,29%) [^]	bd.	6-letnie: 86,03% (95% CI: 84,59%; 87,47%) [^]	
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>	bd.	8-letnie: 86,92% (95%	bd.	8-letnie: 83,19% (95%	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% x-letnie DFS	N (%)	% x-letnie DFS	
		CI: 85,52%; 88,32%)^		CI: 81,64%; 88,74%)^	
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i>	bd.	10-letnie: 85,01% (95% CI: 83,52%; 86,50%)^	bd.	10-letnie: 80,54% (95% CI: 78,89%; 82,19%)^	bd.

^ dane ze strony [www.clinicaltrials.gov \(NCT01358877\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01358877);

^^ dane z *EPAR 2018*.

Wśród chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe zawierające trastuzumab i pertuzumab stwierdzano mniejszą częstość zdarzeń określających DFS, niż w grupie kontrolnej bez pertuzumabu w medianie okresie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca: 8,0% vs 9,8%. Ryzyko pojawienia się choroby było istotnie niższe u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe bez pertuzumabu, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98), p = 0,0327. 10-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 85,01% w grupie P+T+CTH, w porównaniu do 80,54% w grupie PBO+T+CTH.

6.5.4 Okres wolny od wznowy (RFI)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania APHINITY w zakresie oceny okresu wolnego od wznowy raka piersi, który stanowił eksploracyjny punkt końcowy.

Tabela 23. Okres wolny od wznowy (RFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% x-letnie RFI	N (%)	% x-letnie RFI	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i>	138 (5,8%)	3-letnie: 95,18% (95% CI: 94,30%; 96,06%)^^	137 (7,2%)	3-letnie: 94,27% (95% CI: 93,32%; 95,21%)^^	0,79 (0,63; 0,99); p = 0,0430^
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>	bd.	6-letnie: 92,49% (95% CI: 91,40%; 93,59%)^^	bd.	6-letnie: 89,91% (95% CI: 88,66%; 91,16%)^^	bd.
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>	bd.	8-letnie: 92,11% (95% CI: 90,99%; 93,23%)^^	bd.	8-letnie: 88,88% (95% CI: 87,59%; 90,18%)^^	bd.
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i>	bd.	10-letnie: 91,87% (95% CI: 90,74%; 93,00%)^^	bd.	10-letnie: 88,10% (95% CI: 86,76%; 89,44%)^^	bd.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

[^] dane z EPAR 2018;

^{^^} dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877).

Zdarzenia wznowy w okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej pertuzumab z trastuzumabem, w porównaniu do grupy bez pertuzumabu: 5,8% vs 7,2%. Ryzyko pojawienia się wznowy było istotnie mniejsze w grupie P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p = 0,0430. Odsetek pacjentek uzyskujących 10 lat bez zdarzeń wznowy wyniósł odpowiednio w tych grupach 91,87% oraz 88,10%.

6.5.1 Okres wolny od raka piersi (BCFI)

W dokumencie EPAR 2018 odnaleziono też informację na temat okresu wolnego od raka piersi (BCFI, z ang. *breast cancer-free interval*). Ten eksploracyjny punkt końcowy zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do nawrotu miejscowego, regionalnego lub odległego raka piersi, inwazyjnego raka drugiej piersi lub raka nieinwazyjnego przewodowego sutka (przeciwnostronnego lub z tej samej strony ciała).

Tabela 24. Okres wolny od raka piersi (BCFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
	n (%)	% 3-letnie DRFI	N (%)	% 3-letnie DRFI	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; EPAR 2018	147 (6,1%)	bd.	190 (7,9%)	bd.	0,77 (0,62; 0,96); p = 0,0186

Ryzyko wystąpienia wznowy lub drugiego raka piersi było istotnie, o 23% mniejsze u pacjentów otrzymujących P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), p = 0,0186.

6.5.2 Okres wolny od wznowy odległej (DRFI)

Wyniki dotyczące oceny okresu wolnego od wznowy odległej (eksploracyjny punkt końcowy), wykonane w ramach badania APHINITY, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Okres wolny od wznowy odległej (DRFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
		n (%)	% x-letnie DRFI	N (%)	% x-letnie DRFI	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	wszystkie pacjentki	119 (5,0%)	3-letnie: 95,70% (95% CI: 94,86%; 96,53%)^	145 (6,0%)	3-letnie: 95,13% (95% CI: 94,25%; 96,00%)^	0,82 (0,64; 1,04); p = 0,1007^^
74,1 miesiąca, 19.06.2019; Piccart 2021		149 (6,2%)	6-letnie: 93,37% (95% CI: 92,34%; 94,40%)^	194 (8,1%)	6-letnie: 91,57% (95% CI: 90,42%; 92,72%)^	0,76 (0,62; 0,95), p = 0,0134
101 miesięcy, 10.01.2022; Loibl 2024		bd.	8-letnie: 92,94% (95% CI: 91,88%; 94,01%)^	bd.	8-letnie: 90,69% (95% CI: 89,49%; 91,89%)^	
11,3 lata; 28.10.2024; Loibl 2025		bd.	10-letnie: 92,85% (95% CI: 91,78%; 93,92%)^	bd.	10-letnie: 90,01% (95% CI: 88,77%; 91,25%)^	bd.
Zajęcie węzłów chłonnych						
74,1 miesiąca, 19.06.2019; Piccart 2021	brak	bd.	bd.	bd.	bd.	1,02 (0,54; 1,93)
(test interakcji p = 0,35*)	zajęte	bd.	bd.	bd.	bd.	0,74 (0,59; 0,93)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877);

^^ dane z EPAR 2018.

Zdarzenie odległej wznowy nowotworu w okresie obserwacji o medianie 74,1 miesiąca odnotowano u 149 (6,2%) chorych z grupy P+T+CTH oraz u 194 (8,1%) chorych z grupy PBO+T+CTH i wykazano znamienne różnice na korzyść pierwszej z nich: HR = 0,76 (95% CI: 0,62; 0,95), p = 0,0134. 10-letnie odsetki chorych wolnych od wznowy odległej wyniosły 92, 85% oraz 90,01% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Istotne mniejsze ryzyko pojawienia się wznowy odległej podczas terapii P+T+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano także w **podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi**, HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93). Znamiennych różnic między wyróżnionymi interwencjami nie stwierdzono w przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo szczegółowe dane odnośnie do umiejscowienia obserwowanej wznowy odległej.

Tabela 26. Umiejscowienie wznowy odległej, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Umiejscowienie wznowy choroby odległej	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wznowy odległe ogółem	119/2400 (5,0%)	145/2404 (6,0%)		nd.^
OUN	46/2400 (1,9%)	45/2404 (1,9%)	1,02 (0,68; 1,54) p = 0,9094	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9094
Płuca/wątroba/opłucna	43/2400 (1,8%)	61/2404 (2,5%)	0,71 (0,48; 1,04) p = 0,0773	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0756
Inne	9/2400 (0,4%)	9/2404 (0,4%)	1,00 (0,40; 2,52) p = 0,9972	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9972
Kości	21/2400 (0,9%)	30/2404 (1,2%)	0,70 (0,40; 1,22) p = 0,2098	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2072

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odstąpiono od liczenia RR i RD z uwagi na HR podany w publikacji.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości poszczególnych rodzajów wznowy choroby odległej. Najczęstszym miejscem występowania tego rodzaju wznowy były płuca/wątroba/opłucna – dotyczyła 1,8% chorych w grupie P+T+CTH i 2,5% w grupie kontrolnej badania.

6.5.3 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych analiz przeżycia całkowitego ocenianego w ramach badania APHINITY. Wykonano trzy analizy *interim* oraz jedną końcową. Podano dane dla populacji ITT, jak i pacjentów z i bez zajęcia węzłów chłonnych.

Tabela 27. Wyniki oceny OS, populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Rodzaj analizy (mediana okresu obserwacji, DCO; źródło)	Oceniana grupa	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
		n (%)	% x-letnie OS	N (%)	% x-letnie OS	
Pierwsza <i>interim</i> (45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017)	Wszystkie pacjentki	80 (3,3%)	3-letnie: 97,65% (95% CI: 97,03%; 98,27%)^^	89 (3,7%)	3-letnie: 97,67% (95% CI: 97,06%; 98,29%)^^	0,89 (0,66; 1,21); p = 0,4673^
Druga <i>interim</i> (74,1 miesiąca,		125 (5,2%)	6-letnie: 94,78% (95%	147 (6,1%)	6-letnie: 93,93% (95%	0,85 (0,67; 1,07), p = 0,170

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Rodzaj analizy (mediana okresu obserwacji, DCO; źródło)	Oceniana grupa	P+T+CTH; N = 2400		PBO+T+CTH; N = 2404		HR (95% CI); p
		n (%)	% x-letnie OS	N (%)	% x-letnie OS	
19.06.2019; Piccart 2021)			CI: 93,85%; 95,71%)^^		CI: 92,93%; 94,92%)^^	
Trzecia <i>interim</i> (101 miesięcy, 10.01.2022; Loibl 2024)		168 (7,0%)	8-letnie: 92,74% (95% CI: 91,66%; 93,82%)^^	202 (8,4%)	8-letnie: 91,96% (95% CI: 90,83%; 93,09%)^^	0,83 (0,68; 1,02), p = 0,078
Końcowa (11,3 lata; 28.10.2024; Loibl 2025)		205 (8,54%)^^	10-letnie: 91,55% (95% CI: 90,38%; 92,71%)^^	247 (10,27%)^^	10-letnie: 89,79% (95% CI: 88,53%; 91,06%)^^	0,83 (0,69; 1,00), p = 0,0441*
Zajęcie węzłów chłonnych						
101 miesięcy, 10.01.2022; Loibl 2024 (test interakcji p = 0,40**)	brak	38/897 (4,2%)		39/902 (4,3%)		0,99 (0,64; 1,55)
	zajęte	130/1503 (8,6%)	bd.	163/1502 (10,9%)	bd.	0,80 (0,63; 1,00)
11,3 lata; 28.10.2024; Loibl 2025 (test interakcji p = 0,33**)	brak	47/897 (5,2%)		48/902 (5,3%)		0,99 (0,66; 1,49)
	zajęte	158/1503 (10,5%)	bd.	199/1502 (13,2%)	bd.	0,79 (0,64; 0,97)

* wartość p wymagana dla istotności statystycznej to $\leq 0,0496$;
 ** obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ^ dane z EPAR 2018;
 ^^ dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877).

W trzech wykonanych analizach *interim* nie stwierdzono istotnych różnic między grupą P+T+CTH, a PBO+T+CTH w ocenie przeżycia całkowitego. Końcowa analiza OS wykazała natomiast, że ryzyko wystąpienia zgonu jest istotnie, o 17% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,83 (95% CI: 0,69; 1,00), p = 0,0441.

Podobnie było w medianie obserwacji wynoszącej 11,3 lata dla **podgrupy pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi** – ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o 21% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97). W przypadku pacjentów bez przerzutów do węzłów nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie przeżycia całkowitego między P+T+CTH, a PBO+T+CTH.

6.5.4 Jakość życia

W badaniu APHINITY ocenę jakości życia prowadzono w ramach punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta (z ang. PROs, *patient-reported outcomes*), a wyniki przedstawiono w publikacji *Bines 2021* oraz na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877). Wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 oraz EQ-5D 3L. Ocenę jakości życia prowadzono do momentu nawrotu choroby lub 36 miesięcy, którekolwiek nastąpiło wcześniej; ocenę wykonywano wyjściowo, przy zakończeniu terapii antracyklinami, taksanami oraz terapii celowanej na receptor HER2, w 25 tygodniu oraz po 6, 12 i 24 miesiącach od zakończenia terapii celowanej na receptor HER2.

Odsetki chorych, którzy wypełnili kwestionariusze w poszczególnych punktach końcowych próby były wysokie przez cały okres trwania badania – utrzymywały się na poziomie 87-97%, co oznaczało, że co najmniej tyle pacjentów odpowiedziało na co najmniej jedno pytanie dotyczące danej analizy jakości życia. Uznane, że dane dla wszystkich kwestionariuszy są wystarczające do oceny. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w odsetkach pacjentek wypełniających kwestionariusze między wyróżnionymi grupami, jak i między chemioterapią z udziałem antracyklin czy schematem bez nich.

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat wartości oraz średnich zmian od wartości wyjściowej w ogólnej ocenie stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyższa punktacja oznacza lepszy stan zdrowia.

Tabela 28. Średnia wartość oraz zmiana w wyjściowej punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Parametr	P+T+CTH	PBO+T+CTH	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; <i>Bines 2021</i>	Początek badania	Wartość (SD)	72,9 (19,7)/2329	72,5 (19,7)/2338	nd.
	Zakończenie leczenia taksanami	Wartość (SD)/N	61,9 (20,8)/2114	62,3 (20,5)/2160	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	-11,2 (22,8)/2065	-10,2 (22,6)/2110	-1,00 (-2,38; 0,38) p = 0,1547
	Tydzień 25.	Wartość (SD)/N	68,9 (19,4)/2085	69,7 (19,2)/2121	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	-4,4 (21,6)/2035	-2,9 (21,0)/2073	-1,50 (-2,80; -0,20) p = 0,0241
	Zakończenie analizowanego leczenia	Wartość (SD)/N	69,7 (20,0)/2313	71,5 (19,6)/2338	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	-3,1 (21,9)/2254	-1,1 (21,8)/2282	-2,00 (-3,27; -0,73) p = 0,0021

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Parametr	P+T+CTH	PBO+T+CTH	MD (95% CI), p*
	18 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	74,9 (19,0)/1953	73,7 (19,3)/1953	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	1,9 (21,5)/1906	1,3 (22,2)/1918	0,60 (-0,79; 1,99) p = 0,3959
	24 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	75,4 (19,5)/1896	74,9 (19,3)/1902	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	2,2 (22,1)/1861	2,4 (22,1)/1866	-0,20 (-1,62; 1,22) p = 0,7824
	36 miesięcy obserwacji	Wartość (SD)/N	76,3 (19,1)/1855	74,5 (19,8)/1822	nd.
		Średnia zmiana (SD)/N	2,8 (21,4)/1811	1,8 (22,5)/1782	1,00 (-0,44; 2,44) p = 0,1724

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Badacze podali, że wyniki dotyczące ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji. Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu i na końcu leczenia analizowanymi terapiami (odpowiednio -1,50 [95% CI: -2,80; -0,20], p = 0,0241 i -2,00 [95% CI: -3,27; -0,73], p = 0,0021) – w kolejnych punktach czasowych próby, aż do 36. tygodnia obserwacji różnice te były już nieznamiennie. W następnej tabeli przedstawiono informacje o odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie zaobserwowano w tym zakresie żadnych istotnych różnic między P+T+CTH, a grupą kontrolną.

Tabela 29. Odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	OR (95% CI)
nie sprecyzowano; Bines 2021	Zakończenie leczenia taksami	979/2065 (47,4%)	973/2110 (46,1%)	1,03 (0,97; 1,10)	1,06 (0,93; 1,19)
	Zakończenie analizowanego leczenia	591/2031 (29,1%)	558/2086 (26,7%)	1,08 (0,98; 1,20)	1,12 (0,98; 1,29)
	18 miesięcy obserwacji	444/1906 (23,3%)	490/1918 (25,5%)	0,91 (0,81; 1,02)	0,89 (0,76; 1,03)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	OR (95% CI)
	36 miesięcy obserwacji	406/1811 (22,4%)	433/1782 (24,3%)	0,92 (0,82; 1,04)	0,90 (0,77; 1,05)

Dodatkowo na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) odnaleziono informacje na temat zmian w punktacji w domenach podskali dotyczącej funkcjonowania chorych według kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Informacje te zebrano w następującej tabeli.

Tabela 30. Średnia zmiana w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej funkcjonowania chorych według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)	Funkcjonowanie fizyczne			
	Zakończenie leczenia taksanami	-10,7 (17,2)/2077	-10,6 (17,7)/2115	-0,10 (-1,16; 0,96) p = 0,8528
	Tydzień 25.	-4,6 (14,5)/2052	-4,3 (14,5)/2078	-0,30 (-1,18; 0,58) p = 0,5062
	Zakończenie analizowanego leczenia	-4,1 (14,7)/2262	-3,2 (14,9)/2287	-0,90 (-1,76; -0,04) p = 0,0403
	18 miesięcy obserwacji	-0,9 (13,5)/1918	-0,9 (14,5)/1925	0,00 (-0,89; 0,89) p = 1,0000
	24 miesięcy obserwacji	-0,4 (13,8)/1867	-0,3 (14,5)/1875	-0,10 (-1,01; 0,81) p = 0,8289
	36 miesięcy obserwacji	-0,3 (14,1)/1820	-0,1 (13,9)/1792	-0,20 (-1,11; 0,71) p = 0,6677
	Role społeczne			
	Zakończenie leczenia taksanami	-8,0 (28,6)/2075	-8,5 (29,5)/2111	0,50 (-1,26; 2,26) p = 0,5777
	Tydzień 25.	-0,7 (26,4)/2049	0,4 (27,8)/2073	-1,10 (-2,75; 0,55) p = 0,1927
	Zakończenie analizowanego leczenia	0,4 (27,8)/2258	2,3 (28,1)/2281	-1,90 (-3,53; -0,27) p = 0,0220
	18 miesięcy obserwacji	6,1 (26,5)/1916	5,7 (28,9)/1921	0,40 (-1,35; 2,15) p = 0,6550
	24 miesięcy obserwacji	7,3 (26,8)/1865	6,9 (28,2)/1872	0,40 (-1,36; 2,16) p = 0,6567
	36 miesięcy obserwacji	7,9 (26,4)/1817	7,6 (27,9)/1790	0,30 (-1,47; 2,07) p = 0,7402
	Funkcjonowanie socjalne			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
	Zakończenie leczenia taksanami	-8,7 (25,8)/2071	-7,8 (27,1)/2110	-0,90 (-2,50; 0,70) p = 0,2714
	Tydzień 25.	-2,2 (24,5)/2044	-0,7 (26,3)/2072	-1,50 (-3,05; 0,05) p = 0,0583
	Zakończenie analizowanego leczenia	0,0 (25,2)/2258	1,2 (26,3)/2282	-1,20 (-2,70; 0,30) p = 0,1165
	18 miesięcy obserwacji	5,0 (23,8)/1910	4,8 (26,7)/1915	0,20 (-1,40; 1,80) p = 0,8068
	24 miesięcy obserwacji	5,5 (24,8)/1864	6,5 (26,6)/1868	-1,00 (-2,65; 0,65) p = 0,2349
	36 miesięcy obserwacji	6,6 (24,9)/1812	7,1 (27,3)/1783	-0,50 (-2,21; 1,21) p = 0,5663
Funkcjonowanie poznawcze				
	Zakończenie leczenia taksanami	-9,1 (20,5)/2073	-9,0 (21,4)/2115	-0,10 (-1,37; 1,17) p = 0,8773
	Tydzień 25.	-7,6 (20,4)/2046	-7,0 (20,8)/2076	-0,60 (-1,86; 0,66) p = 0,3498
	Zakończenie analizowanego leczenia	-7,7 (20,6)/2259	-7,2 (21,4)/2287	-0,50 (-1,72; 0,72) p = 0,4222
	18 miesięcy obserwacji	-6,1 (19,6)/1911	-5,8 (21,2)/1920	-0,30 (-1,59; 0,99) p = 0,6493
	24 miesięcy obserwacji	-6,2 (20,5)/1865	-5,5 (21,7)/1870	-0,70 (-2,05; 0,65) p = 0,3109
	36 miesięcy obserwacji	-5,4 (20,6)/1814	-4,9 (21,8)/1786	-0,50 (-1,89; 0,89) p = 0,4795
Funkcjonowanie emocjonalne				
	Zakończenie leczenia taksanami	3,3 (22,2)/2071	2,9 (22,5)/2114	0,40 (-0,95; 1,75) p = 0,5627
	Tydzień 25.	5,1 (22,7)/2044	5,9 (22,2)/2076	-0,80 (-2,17; 0,57) p = 0,2529
	Zakończenie analizowanego leczenia	5,6 (23,2)/2257	6,2 (23,4)/2286	-0,60 (-1,96; 0,76) p = 0,3855
	18 miesięcy obserwacji	7,7 (23,4)/1909	7,6 (23,4)/1918	0,10 (-1,38; 1,58) p = 0,8948
	24 miesięcy obserwacji	7,8 (23,3)/1864	8,5 (24,2)/1869	-0,70 (-2,22; 0,82) p = 0,3679
	36 miesięcy obserwacji	7,8 (23,8)/1812	8,4 (24,4)/1785	-0,60 (-2,18; 0,98) p = 0,4554

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Badacze wskazali, że średnie wyniki dotyczące funkcjonowanie fizycznego oraz ról społecznych były porównywalne między interwencjami w trakcie terapii. Redukcja punktacji dotycząca funkcjonowania fizycznego była klinicznie istotne do momentu zakończenia leczenia taksamami, a następnie podczas terapii anty-HER2 powróciła do wartości wyjściowej. Funkcjonowanie społeczne i poznawcze pacjentek utrzymało się podczas leczenia, podczas gdy wartości funkcjonowania emocjonalnego poprawiły się w porównaniu do wartości wyjściowych.

Kolejna tabela prezentuje zmiany w punktacji w domenach podskali dotyczącej objawów według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Tabela 31. Średnia zmiana w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej objawów według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)/Bines 2021	Biegunka			
	Zakończenie leczenia taksanami	22,3 (29,8)/2067	9,2 (23,9)/2111	13,10 (11,46; 14,74) p < 0,0001
	Tydzień 25.	13,2 (26,5)/2043	3,3 (19,8)/2075	9,90 (8,47; 11,33) p < 0,0001
	Zakończenie analizowanego leczenia	12,2 (26,9)/2257	2,9 (20,0)/2285	9,30 (7,92; 10,68) p < 0,0001
	18 miesięcy obserwacji	-0,5 (17,7)/1907	0,2 (17,5)/1919	-18,00 (-8428,23; 8392,23) p = 0,9967
	24 miesięcy obserwacji	-0,8 (17,4)/1861	0,2 (18,3)/1868	-19,10 (-8205,82; 8167,62) p = 0,9964
	36 miesięcy obserwacji	-0,8 (16,5)/1810	0,3 (16,9)/1784	-1,10 (-2,19; -0,01) p = 0,0484
	Zmęczenie			
	Zakończenie leczenia taksanami	16,1 (24,3)/2074	16,2 (24,4)/2116	-0,10 (-1,51; 1,31) p = 0,8897
	Tydzień 25.	7,8 (22,5)/2050	6,6 (22,3)/2078	1,20 (-0,17; 2,57) p = 0,0853
	Zakończenie analizowanego leczenia	7,1 (23,0)/2259	5,2 (23,0)/2287	1,90 (0,56; 3,24) p = 0,0054
	18 miesięcy obserwacji	1,1 (21,7)/1914	1,2 (22,5)/1924	-0,10 (-1,50; 1,30) p = 0,8885
	24 miesięcy obserwacji	0,4 (22,0)/1864	0,4 (22,6)/1873	0,00 (-1,43; 1,43) p = 1,0000
	36 miesięcy obserwacji	-0,2 (21,8)/1817	0,6 (22,8)/1791	-0,80 (-2,26; 0,66) p = 0,2815

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
Duszność				
Zakończenie leczenia taksanami		12,3 (23,8)/2067	14,6 (26,4)/2112	-2,30 (-3,82; -0,78) p = 0,0031
Tydzień 25.		6,3 (19,9)/2045	6,4 (22,1)/2073	-0,10 (-1,38; 1,18) p = 0,8787
Zakończenie analizowanego leczenia		6,6 (20,5)/2254	6,5 (22,5)/2283	0,10 (-1,15; 1,35) p = 0,8756
18 miesięcy obserwacji		5,9 (21,0)/1911	5,0 (21,5)/1917	0,90 (-0,45; 2,25) p = 0,1901
24 miesięcy obserwacji		5,1 (20,5)/1860	5,3 (22,4)/1870	-0,20 (-1,58; 1,18) p = 0,7760
36 miesięcy obserwacji		5,1 (20,5)/1814	5,3 (22,3)/1783	-0,20 (-1,60; 1,20) p = 0,7796
Utrata apetytu				
Zakończenie leczenia taksanami		13,6 (29,2)/2073	7,7 (27,9)/2114	5,90 (4,17; 7,63) p < 0,0001
Tydzień 25.		5,2 (25,1)/2049	0,3 (22,4)/2078	4,90 (3,45; 6,35) p < 0,0001
Zakończenie analizowanego leczenia		3,0 (24,5)/2257	-0,9 (22,6)/2286	3,90 (2,53; 5,27) p < 0,0001
18 miesięcy obserwacji		-3,0 (20,1)/1913	-3,1 (21,1)/1924	0,10 (-1,20; 1,40) p = 0,8805
24 miesięcy obserwacji		-3,2 (20,6)/1862	-3,3 (21,0)/1871	0,10 (-1,23; 1,43) p = 0,8832
36 miesięcy obserwacji		-3,0 (20,4)/1817	-2,7 (21,2)/1789	-0,30 (-1,66; 1,06) p = 0,6651
Bezsenna				
Zakończenie leczenia taksanami		6,3 (30,3)/2073	5,1 (32,3)/2111	1,20 (-0,70; 3,10) p = 0,2151
Tydzień 25.		4,3 (30,6)/2049	2,0 (31,8)/2073	2,30 (0,39; 4,21) p = 0,0180
Zakończenie analizowanego leczenia		3,2 (31,0)/2257	0,9 (32,8)/2282	2,30 (0,44; 4,16) p = 0,0152
18 miesięcy obserwacji		-0,1 (31,1)/1913	0,4 (32,4)/1917	-0,50 (-2,51; 1,51) p = 0,6261
24 miesięcy obserwacji		-1,5 (31,3)/1863	-1,1 (32,9)/1869	-0,40 (-2,46; 1,66) p = 0,7036
36 miesięcy obserwacji		-0,3 (31,1)/1816	-0,5 (33,5)/1786	0,20 (-1,91; 2,31) p = 0,8527
Nudności i wymioty				

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
	Zakończenie leczenia taksanami	5,6 (15,7)/2077	3,7 (14,5)/2118	1,90 (0,99; 2,81) p < 0,0001
	Tydzień 25.	1,1 (11,8)/2052	0,5 (12,4)/2079	0,60 (-0,14; 1,34) p = 0,1111
	Zakończenie analizowanego leczenia	1,6 (12,7)/2261	0,8 (13,2)/2288	0,80 (0,05; 1,55) p = 0,0372
	18 miesięcy obserwacji	-0,2 (10,5)/1918	-0,4 (12,1)/1925	0,20 (-0,52; 0,92) p = 0,5842
	24 miesięcy obserwacji	0,0 (10,7)/1865	-0,1 (11,8)/1874	0,10 (-0,62; 0,82) p = 0,7860
	36 miesięcy obserwacji	0,3 (11,0)/1819	0,2 (11,7)/1792	0,10 (-0,64; 0,84) p = 0,7914
Zaparcia				
	Zakończenie leczenia taksanami	1,4 (23,5)/2066	4,1 (25,6)/2113	-2,70 (-4,19; -1,21) p = 0,0004
	Tydzień 25.	-0,7 (21,8)/2047	0,2 (22,8)/2075	-0,90 (-2,26; 0,46) p = 0,1952
	Zakończenie analizowanego leczenia	0,1 (22,4)/2256	0,9 (23,3)/2285	-0,80 (-2,13; 0,53) p = 0,2382
	18 miesięcy obserwacji	3,0 (23,3)/1912	1,5 (23,8)/1922	1,50 (0,01; 2,99) p = 0,0486
	24 miesięcy obserwacji	2,1 (23,1)/1865	0,6 (22,9)/1872	1,50 (0,03; 2,97) p = 0,0462
	36 miesięcy obserwacji	2,1 (22,9)/1815	1,5 (22,7)/1784	0,60 (-0,89; 2,09) p = 0,4299
Ból				
	Zakończenie leczenia taksanami	2,3 (25,4)/2077	5,0 (26,1)/2118	-2,70 (-4,26; -1,14) p = 0,0007
	Tydzień 25.	1,4 (24,1)/2051	1,4 (24,9)/2080	0,00 (-1,49; 1,49) p = 1,0000
	Zakończenie analizowanego leczenia	0,1 (24,7)/2261	0,5 (25,8)/2288	-0,40 (-1,87; 1,07) p = 0,5932
	18 miesięcy obserwacji	-1,3 (23,3)/1918	-0,5 (25,8)/1927	-0,80 (-2,35; 0,75) p = 0,3129
	24 miesięcy obserwacji	-1,6 (24,2)/1868	-2,2 (25,6)/1874	0,60 (-1,00; 2,20) p = 0,4613
	36 miesięcy obserwacji	-2,6 (24,4)/1818	-2,3 (25,0)/1792	-0,30 (-1,91; 1,31) p = 0,7153

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Ponadto na stronie podano jeszcze informacje o zmianach w podskali trudności finansowych według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, podskali funkcjonowania i podskali objawów w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-BR23.

Tabela 32. Średnia zmiana w wyjściowej punktacji podskali oceniającej trudności finansowe według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)	Trudności finansowe			
	Zakończenie leczenia taksanami	3,1 (26,1)/2052	1,7 (27,0)/2103	1,40 (-0,21; 3,01) p = 0,0892
	Tydzień 25.	2,3 (26,8)/2025	-0,3 (26,9)/2067	2,60 (0,95; 4,25) p = 0,0020
	Zakończenie analizowanego leczenia	-0,2 (27,6)/2244	-1,5 (27,2)/2280	1,30 (-0,30; 2,90) p = 0,1106
	18 miesięcy obserwacji	-4,1 (27,9)/1894	-5,1 (27,5)/1912	1,00 (-0,77; 2,77) p = 0,2684
	24 miesięcy obserwacji	-5,2 (28,6)/1852	-6,9 (29,3)/1866	1,70 (-0,16; 3,56) p = 0,0734
	36 miesięcy obserwacji	-7,1 (28,5)/1798	-8,3 (28,3)/1781	1,20 (-0,66; 3,06) p = 0,2063

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 33. Średnia w wyjściowych punktacjach domen podskali funkcjonowania według kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)/Bines 2021	Wygląd ciała (body image)			
	Zakończenie leczenia taksanami	-12,9 (24,7)/2048	-13,9 (25,2)/2086	1,00 (-0,52; 2,52) p = 0,1976
	Tydzień 25.	-7,6 (23,8)/2020	-7,3 (23,4)/2050	-0,30 (-1,75; 1,15) p = 0,6852
	Zakończenie analizowanego leczenia	-4,9 (23,7)/2237	-6,0 (24,6)/2261	1,10 (-0,31; 2,51) p = 0,1267
	18 miesięcy obserwacji	-0,1 (23,3)/1887	-1,3 (23,3)/1889	1,20 (-0,29; 2,69) p = 0,1136
	24 miesięcy obserwacji	0,5 (23,6)/1839	0,1 (23,5)/1852	0,40 (-1,12; 1,92) p = 0,6059
	36 miesięcy obserwacji	1,7 (24,4)/1789	0,7 (24,6)/1758	1,00 (-0,61; 2,61) p = 0,2242
Zadowolenie seksualne				

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
	Zakończenie leczenia taksanami	-16,5 (28,4)/530	-13,1 (27,2)/553	-3,40 (-6,71; -0,09) p = 0,0444
	Tydzień 25.	-11,9 (26,8)/558	-7,9 (26,5)/630	-4,00 (-7,04; -0,96) p = 0,0099
	Zakończenie analizowanego leczenia	-10,7 (27,5)/781	-8,0 (27,7)/820	-2,70 (-5,40; 0,00) p = 0,0504
	18 miesięcy obserwacji	-4,2 (28,5)/585	-6,7 (26,5)/581	2,50 (-0,66; 5,66) p = 0,1208
	24 miesięcy obserwacji	-6,0 (28,4)/576	-5,0 (27,6)/561	-1,00 (-4,26; 2,26) p = 0,5471
	36 miesięcy obserwacji	-5,3 (28,1)/530	-6,0 (26,8)/541	0,70 (-2,59; 3,99) p = 0,6767
Funkcjonowanie seksualne				
	Zakończenie leczenia taksanami	-5,6 (20,5)/1969	-6,6 (20,7)/2008	1,00 (-0,28; 2,28) p = 0,1259
	Tydzień 25.	-2,6 (20,8)/1945	-2,3 (20,9)/1975	-0,30 (-1,61; 1,01) p = 0,6524
	Zakończenie analizowanego leczenia	-1,0 (20,8)/2176	-1,4 (21,2)/2191	0,40 (-0,85; 1,65) p = 0,5291
	18 miesięcy obserwacji	2,5 (22,8)/1814	1,4 (21,7)/1820	1,10 (-0,35; 2,55) p = 0,1363
	24 miesięcy obserwacji	2,8 (22,0)/1757	1,8 (22,7)/1778	1,00 (-0,47; 2,47) p = 0,1835
	36 miesięcy obserwacji	2,6 (24,0)/1711	1,6 (23,6)/1685	1,00 (-0,60; 2,60) p = 0,2209
Perspektywy na przyszłość				
	Zakończenie leczenia taksanami	3,1 (30,2)/2043	1,8 (31,9)/2090	1,30 (-0,59; 3,19) p = 0,1784
	Tydzień 25.	6,3 (31,1)/2020	5,4 (31,2)/2052	0,90 (-1,01; 2,81) p = 0,3566
	Zakończenie analizowanego leczenia	7,7 (32,2)/2238	6,9 (31,8)/2263	0,80 (-1,07; 2,67) p = 0,4017
	18 miesięcy obserwacji	12,9 (32,0)/1887	10,5 (32,0)/1884	2,40 (0,36; 4,44) p = 0,0213
	24 miesięcy obserwacji	13,7 (32,9)/1836	12,9 (32,9)/1849	0,80 (-1,32; 2,92) p = 0,4605
	36 miesięcy obserwacji	14,7 (34,1)/1785	13,6 (32,9)/1752	1,10 (-1,11; 3,31) p = 0,3289

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 34. Średnia w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej objawów według kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)/Bios 2021	AEs związane z leczeniem ogólnoustrojowym			
	Zakończenie leczenia taksanami	21,1 (17,5)/2071	21,7 (17,9)/2107	-0,60 (-1,67; 0,47) p = 0,2733
	Tydzień 25.	9,2 (14,2)/2043	8,2 (14,2)/2072	1,00 (0,13; 1,87) p = 0,0239
	Zakończenie analizowanego leczenia	8,3 (15,4)/2258	7,5 (14,8)/2280	0,80 (-0,08; 1,68) p = 0,0744
	18 miesięcy obserwacji	4,4 (12,8)/1909	5,5 (13,4)/1912	-1,10 (-1,93; -0,27) p = 0,0095
	24 miesięcy obserwacji	4,1 (13,2)/1860	4,9 (13,7)/1871	-0,80 (-1,66; 0,06) p = 0,0693
	36 miesięcy obserwacji	4,5 (13,6)/1812	5,2 (13,8)/1783	-0,70 (-1,60; 0,20) p = 0,1256
	Utrata włosów			
	Zakończenie leczenia taksanami	17,3 (43,6)/208	21,2 (37,8)/206	-3,90 (-11,76; 3,96) p = 0,3307
	Tydzień 25.	8,3 (38,0)/100	14,5 (38,4)/101	-6,20 (-16,76; 4,36) p = 0,2499
	Zakończenie analizowanego leczenia	10,9 (40,1)/297	17,9 (39,8)/290	-7,00 (-13,46; -0,54) p = 0,0338
	18 miesięcy obserwacji	-7,0 (36,0)/71	3,2 (34,9)/104	-10,20 (-20,93; 0,53) p = 0,0624
	24 miesięcy obserwacji	-4,1 (39,3)/73	2,4 (34,7)/92	-6,50 (-17,97; 4,97) p = 0,2667
	36 miesięcy obserwacji	-5,6 (42,3)/95	2,4 (34,7)/111	-8,00 (-18,68; 2,68) p = 0,1420
	Objawy ramienia			
	Zakończenie leczenia taksanami	-4,7 (20,8)/2064	-2,1 (21,5)/2102	-2,60 (-3,88; -1,32) p < 0,0001
	Tydzień 25.	-2,9 (21,3)/2037	-2,3 (21,7)/2070	-0,60 (-1,92; 0,72) p = 0,3712
	Zakończenie analizowanego leczenia	-3,5 (21,5)/2251	-3,4 (21,4)/2275	-0,10 (-1,35; 1,15) p = 0,8754
	18 miesięcy obserwacji	-4,0 (21,8)/1903	-3,9 (22,5)/1913	-0,10 (-1,51; 1,31) p = 0,8891
	24 miesięcy obserwacji	-5,1 (21,6)/1857	-5,0 (22,3)/1866	-0,10 (-1,51; 1,31) p = 0,8895

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	P+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	PBO+T+CTH, średnia zmiana (SD)/N	MD (95% CI), p*
	36 miesięcy obserwacji	-5,9 (21,8)/1809	-4,7 (22,4)/1777	-1,20 (-2,65; 0,25) p = 0,1041
Objawy piersiowe				
	Zakończenie leczenia taksanami	-5,0 (18,4)/2063	-5,2 (18,0)/2102	0,20 (-0,91; 1,31) p = 0,7229
	Tydzień 25.	1,9 (20,7)/2036	-0,4 (20,6)/2069	2,30 (1,04; 3,56) p = 0,0004
	Zakończenie analizowanego leczenia	-0,6 (20,2)/2250	-3,8 (19,7)/2275	3,20 (2,04; 4,36) p < 0,0001
	18 miesięcy obserwacji	-3,0 (18,7)/1903	-5,9 (18,8)/1911	2,90 (1,71; 4,09) p < 0,0001
	24 miesięcy obserwacji	-6,4 (18,4)/1857	-7,3 (18,7)/1865	0,90 (-0,29; 2,09) p = 0,1389
	36 miesięcy obserwacji	-7,3 (18,8)/1808	-7,9 (19,0)/1775	0,60 (-0,64; 1,84) p = 0,3421

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W publikacji *Bines 2021* podano, że wyniki dotyczące biegunki wskazywały na istotne zwiększenie tego objawu zarówno po zakończeniu leczenia taksanami, jak i podczas terapii anty-HER2. Wyniki powróciły do wartości wyjściowych po zakończeniu tego leczenia. Zmiany w objawach zmęczenia i duszności, AEs związanych z leczeniem ogólnoustrojowym, jak i wyglądem ciała były istotne klinicznie i uległy pogorszeniu w obu analizowanych grupach pod koniec leczenia taksanami, natomiast w przypadku utraty apetytu pogorszenie było klinicznie istotne tylko w grupie P+T+CTH. W trakcie terapii anty-HER2 ocena AEs związanych z terapią ogólnoustrojową, jak i wyglądem ciała uległy poprawie. Natomiast rezultaty domen odnośnie do nudności/wymiotów, bólu, zaparć, trudności finansowych i bezsenności utrzymywały się na podobnym poziomie przez cały czas trwania badania. Ocena zadowolenia seksualnego i wypadania włosów uległa klinicznie istotnemu pogorszeniu pod koniec leczenia taksanami, a te pierwsze uległy poprawie podczas terapii celowanej na HER2. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w objawach dotyczących ramienia, jak i piersi. Ponadto badacze podali, że u pacjentek leczonych antracyklinami i chorymi bez takiej terapii oceny jakości życia były zgodne z tymi w populacji ogólnej, nawet mimo zwiększonej częstości biegunki wśród pacjentek nieleczonych antracyklinami.

Dodatkowo na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) oraz w dokumencie *EU-CTR 2010-022902-41* podano także informacje o analizie jakości życia z udziałem skali EQ-5D-3L. Dane o odsetku pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi w domenach tej skali podsumowano w kolejnej tabeli.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 35. Odsetek pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi w domenach skali EQ-5D-3L, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Rodzaj odpowiedzi	P+T+CTH	PBO+T+CTH	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
nie sprecyzowano; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) i EU-CTR 2010-022902-41	Mobilność					
	Zakończenie leczenia taksonami	Brak problemów	1612*/2080 (77,5%)	1592*/2129 (74,8%)	1,04 (1,00; 1,07) p = 0,0383	0,03 (0,00; 0,05) NNT = 37 (19; 670) p = 0,0381
		Pewne problemy	460*/2080 (22,1%)	528*/2129 (24,8%)	0,89 (0,80; 0,99) p = 0,0401	-0,03 (-0,05; 0,00) NNT = 38 (20; 791) p = 0,0397
		Skrajne problemy	8*/2080 (0,4%)	9*/2129 (0,4%)	0,91 (0,35; 2,35) p = 0,8455	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8454
	Tydzień 25.	Brak problemów	1728*/2062 (83,8%)	1721*/2081 (82,7%)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,3425	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3424
		Pewne problemy	332*/2062 (16,1%)	358*/2081 (17,2%)	0,94 (0,82; 1,07) p = 0,3411	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3409
		Skrajne problemy	2*/2062 (0,1%)	2*/2081 (0,1%)	1,01 (0,14; 7,16) p = 0,9927	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9927
	Zakończenie analizowanego leczenia	Brak problemów	1745*/2051 (85,1%)	1788*/2106 (84,9%)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,8708	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8708
		Pewne problemy	304*/2051 (14,8%)	314*/2106 (14,9%)	0,99 (0,86; 1,15) p = 0,9366	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9366
		Skrajne problemy	2*/2051 (0,1%)	4*/2106 (0,2%)	0,51 (0,09; 2,80) p = 0,4411	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4306
	18 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1705*/1920 (88,8%)	1667*/1919 (87,0%)	1,02 (1,00; 1,05) p = 0,0670	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0667
		Pewne problemy	215*/1920 (11,2%)	246*/1919 (12,8%)	0,87 (0,74; 1,04) p = 0,1227	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1222
		Skrajne problemy	2*/1920 (0,1%)	4*/1919 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4228	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4135
	24 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1637*/1864 (87,8%)	1646*/1877 (87,7%)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,9044	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9044
		Pewne problemy	226*/1864 (12,1%)	227*/1877 (12,1%)	1,00 (0,84; 1,19) p = 0,9770	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9770
		Skrajne problemy	2*/1864 (0,1%)	2*/1877 (0,1%)	1,01 (0,14; 7,14) p = 0,9945	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9945
	36 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1612*/1822 (88,5%)	1576*/1795 (87,8%)	1,01 (0,98; 1,03) p = 0,5304	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5304
		Pewne problemy	210*/1822 (11,5%)	217*/1795 (12,1%)	0,95 (0,80; 1,14) p = 0,5996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5996

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Rodzaj odpowiedzi	P+T+CTH	PBO+T+CTH	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		Skrajne problemy	0*/1822 (0,0%)	2*/1795 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2943	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2465
		Samoopieka				
	Zakończenie leczenia taksonami	Brak problemów	1960*/2079 (94,3%)	1982*/2127 (93,2%)	1,01 (1,00; 1,03) p = 0,1436	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1434
		Pewne problemy	110*/2079 (5,3%)	136*/2127 (6,4%)	0,83 (0,65; 1,06) p = 0,1282	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1270
		Skrajne problemy	8*/2079 (0,4%)	9*/2127 (0,4%)	0,91 (0,35; 2,35) p = 0,8448	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8446
	Tydzień 25.	Brak problemów	1964*/2057 (95,5%)	1973*/2077 (95,0%)	1,01 (0,99; 1,02) p = 0,4632	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4631
		Pewne problemy	88*/2057 (4,3%)	98*/2077 (4,7%)	0,91 (0,68; 1,20) p = 0,4949	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4946
		Skrajne problemy	2*/2057 (0,1%)	6*/2077 (0,3%)	0,34 (0,07; 1,67) p = 0,1820	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1598
	Zakończenie analizowanego leczenia	Brak problemów	1957*/2051 (95,4%)	2018*/2106 (95,8%)	1,00 (0,98; 1,01) p = 0,5241	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5241
		Pewne problemy	90*/2051 (4,4%)	8*/2106 (4,0%)	11,55 (5,62; 23,74) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,05) NNH = 25 (21; 33) p < 0,0001
		Skrajne problemy	4*/2051 (0,2%)	4*/2106 (0,2%)	1,03 (0,26; 4,10) p = 0,9701	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9701
	18 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1863*/1917 (97,2%)	1844*/1921 (96,0%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,0422	0,01 (0,00; 0,02) NNT = 84 (43; 2305) p = 0,0419
		Pewne problemy	50*/1917 (2,6%)	69*/1921 (3,6%)	0,73 (0,51; 1,04) p = 0,0802	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0786
		Skrajne problemy	4*/1917 (0,2%)	6*/1921 (0,3%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5315	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5286
	24 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1803*/1861 (96,9%)	1808*/1877 (96,3%)	1,01 (0,99; 1,02) p = 0,3450	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3449
		Pewne problemy	52*/1861 (2,8%)	66*/1877 (3,5%)	0,79 (0,56; 1,14) p = 0,2079	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2065
		Skrajne problemy	6*/1861 (0,3%)	6*/1877 (0,3%)	1,01 (0,33; 3,12) p = 0,9882	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9882
	36 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1773*/1822 (97,3%)	1731*/1794 (96,5%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,1541	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1538
		Pewne problemy	46*/1822 (2,5%)	57*/1794 (3,2%)	0,79 (0,54; 1,17) p = 0,2393	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2386

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Rodzaj odpowiedzi	P+T+CTH	PBO+T+CTH	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		Skrajne problemy	4*/1822 (0,2%)	5*/1794 (0,3%)	0,79 (0,21; 2,93) p = 0,7217	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7213
		Codzienne czynności				
	Zakończenie leczenia taksonami	Brak problemów	1180*/2078 (56,8%)	1151*/2128 (54,1%)	1,05 (0,99; 1,11) p = 0,0785	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0784
		Pewne problemy	833*/2078 (40,1%)	915*/2128 (43,0%)	0,93 (0,87; 1,00) p = 0,0556	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0553
		Skrajne problemy	64*/2078 (3,1%)	62*/2128 (2,9%)	1,06 (0,75; 1,49) p = 0,7517	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7518
	Tydzień 25.	Brak problemów	1369*/2059 (66,5%)	1367*/2077 (65,8%)	1,01 (0,97; 1,06) p = 0,6477	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6477
		Pewne problemy	684*/2059 (32,2%)	679*/2077 (32,7%)	1,02 (0,93; 1,11) p = 0,7176	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7176
		Skrajne problemy	25*/2059 (1,2%)	29*/2077 (1,4%)	0,87 (0,51; 1,48) p = 0,6063	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6059
	Zakończenie analizowanego leczenia	Brak problemów	1483*/2049 (72,4%)	1524*/2102 (72,5%)	1,00 (0,96; 1,04) p = 0,9278	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9278
		Pewne problemy	539*/2049 (26,3%)	559*/2102 (26,6%)	0,99 (0,89; 1,09) p = 0,8333	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8333
		Skrajne problemy	27*/2049 (1,3%)	19*/2102 (0,9%)	1,46 (0,81; 2,61) p = 0,2057	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2039
	18 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1506*/1919 (78,5%)	1463*/1918 (76,3%)	1,03 (0,99; 1,06) p = 0,1034	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,1031
		Pewne problemy	395*/1919 (20,6%)	441*/1918 (23,0%)	0,90 (0,79; 1,01) p = 0,0710	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0706
		Skrajne problemy	17*/1919 (0,9%)	13*/1918 (0,7%)	1,31 (0,64; 2,68) p = 0,4657	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4643
	24 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1465*/1862 (78,7%)	1483*/1875 (79,1%)	0,99 (0,96; 1,03) p = 0,7562	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7562
		Pewne problemy	380*/1862 (20,4%)	369*/1875 (19,7%)	1,04 (0,91; 1,18) p = 0,5783	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5782
		Skrajne problemy	17*/1862 (0,9%)	21*/1875 (1,1%)	0,82 (0,43; 1,54) p = 0,5290	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5281
	36 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1473*/1821 (80,9%)	1432*/1794 (79,8%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,4191	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4190
		Pewne problemy	333*/1821 (18,3%)	348*/1794 (19,4%)	0,94 (0,82; 1,08) p = 0,3930	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3929
		Skrajne problemy	13*/1821 (0,7%)	14*/1794 (0,8%)	0,91 (0,43; 1,94) p = 0,8165	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,8165
		Ból/dyskomfort				

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Rodzaj odpowiedzi	P+T+CTH	PBO+T+CTH	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakończenie leczenia taksonami		Brak problemów	926*/2076 (44,6%)	861*/2127 (40,5%)	1,10 (1,03; 1,18) p = 0,0069	0,04 (0,01; 0,07) NNT = 25 (15; 88) p = 0,0068
		Pewne problemy	1094*/2076 (52,7%)	1202*/2127 (56,5%)	0,93 (0,88; 0,99) p = 0,0132	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 27 (15; 125) p = 0,0130
		Skrajne problemy	56*/2076 (2,7%)	64*/2127 (3,0%)	0,90 (0,63; 1,28) p = 0,5447	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5442
Tydzień 25.		Brak problemów	913*/2062 (44,3%)	909*/2080 (43,7%)	1,01 (0,95; 1,09) p = 0,7091	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,7091
		Pewne problemy	1140*/2062 (53,3%)	1132*/2080 (54,4%)	1,02 (0,96; 1,07) p = 0,5768	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5768
		Skrajne problemy	49*/2062 (2,4%)	40*/2080 (1,9%)	1,24 (0,82; 1,87) p = 0,3154	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3146
Zakończenie analizowanego leczenia		Brak problemów	1010*/2049 (49,3%)	1053*/2106 (50,0%)	0,99 (0,93; 1,05) p = 0,6483	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6483
		Pewne problemy	994*/2049 (48,5%)	1002*/2106 (47,6%)	1,02 (0,96; 1,09) p = 0,5472	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5472
		Skrajne problemy	45*/2049 (2,2%)	51*/2106 (2,4%)	0,91 (0,61; 1,35) p = 0,6288	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6284
18 miesięcy obserwacji		Brak problemów	984*/1918 (51,3%)	984*/1918 (51,3%)	1,00 (0,94; 1,06) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
		Pewne problemy	894*/1918 (46,6%)	857*/1918 (44,7%)	1,04 (0,97; 1,12) p = 0,2305	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2303
		Skrajne problemy	40*/1918 (2,1%)	40*/1918 (2,1%)	1,00 (0,65; 1,54) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
24 miesiące obserwacji		Brak problemów	1056*/1863 (56,7%)	1052*/1879 (56,0%)	1,01 (0,96; 1,07) p = 0,6680	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6680
		Pewne problemy	769*/1863 (41,3%)	780*/1879 (41,5%)	0,99 (0,92; 1,07) p = 0,8845	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8845
		Skrajne problemy	35*/1863 (1,9%)	47*/1879 (2,5%)	0,75 (0,49; 1,16) p = 0,1950	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1930
36 miesięcy obserwacji		Brak problemów	1085*/1823 (59,5%)	1036*/1793 (57,8%)	1,03 (0,98; 1,09) p = 0,2891	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2889
		Pewne problemy	709*/1823 (38,9%)	719*/1793 (40,1%)	0,97 (0,89; 1,05) p = 0,4573	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4573
		Skrajne problemy	29*/1823 (1,6%)	38*/1793 (2,1%)	0,75 (0,46; 1,21) p = 0,2403	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2391
	Lęk/depresja					

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt czasowy	Rodzaj odpowiedzi	P+T+CTH	PBO+T+CTH	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakończenie leczenia taksonami		Brak problemów	1113*/2076 (53,6%)	1114*/2125 (52,4%)	1,02 (0,97; 1,08) p = 0,4400	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4400
		Pewne problemy	901*/2076 (43,4%)	935*/2125 (44,0%)	0,99 (0,92; 1,06) p = 0,6955	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6954
		Skrajne problemy	62*/2076 (3,0%)	79*/2125 (3,7%)	0,80 (0,58; 1,11) p = 0,1893	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1877
	Tydzień 25.	Brak problemów	1143*/2060 (55,5%)	1152*/2075 (55,5%)	1,00 (0,95; 1,06) p = 0,9832	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9832
		Pewne problemy	863*/2060 (41,9%)	867*/2075 (41,8%)	1,00 (0,93; 1,08) p = 0,9428	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9428
		Skrajne problemy	52*/2060 (2,5%)	56*/2075 (2,7%)	0,94 (0,64; 1,36) p = 0,7250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7249
	Zakończenie analizowanego leczenia	Brak problemów	1194*/2041 (58,5%)	1225*/2101 (58,3%)	1,00 (0,95; 1,06) p = 0,8986	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8986
		Pewne problemy	794*/2041 (38,9%)	821*/2101 (39,1%)	1,00 (0,92; 1,07) p = 0,9085	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9085
		Skrajne problemy	53*/2041 (2,6%)	55*/2101 (2,6%)	0,99 (0,68; 1,44) p = 0,9661	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9661
18 miesięcy obserwacji		Brak problemów	1176*/1916 (61,4%)	1147*/1915 (59,9%)	1,02 (0,97; 1,08) p = 0,3478	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3477
		Pewne problemy	694*/1916 (36,2%)	709*/1915 (37,0%)	0,98 (0,90; 1,06) p = 0,6064	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6063
		Skrajne problemy	46*/1916 (2,4%)	59*/1915 (3,1%)	0,78 (0,53; 1,14) p = 0,1986	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1973
	24 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1187*/1860 (63,8%)	1142*/1872 (61,0%)	1,05 (1,00; 1,10) p = 0,0762	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0759
		Pewne problemy	629*/1860 (33,8%)	678*/1872 (36,2%)	0,93 (0,86; 1,02) p = 0,1245	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1241
		Skrajne problemy	45*/1860 (2,4%)	52*/1872 (2,8%)	0,87 (0,59; 1,29) p = 0,4918	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4913
	36 miesięcy obserwacji	Brak problemów	1162*/1815 (64,0%)	1106*/1795 (61,6%)	1,04 (0,99; 1,09) p = 0,1349	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1346
		Pewne problemy	604*/1815 (33,3%)	635*/1795 (35,4%)	0,94 (0,86; 1,03) p = 0,1845	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1843
		Skrajne problemy	47*/1815 (2,6%)	54*/1795 (3,0%)	0,86 (0,59; 1,27) p = 0,4459	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4456

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych domen skali EQ-5D-3L w poszczególnych punktach czasowych badania nie stwierdzono istotnych różnic między P+T+CTH, a PBO+T+CTH. Jedyne znamienne różnice dotyczyły

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

odsetka chorych z brakiem problem w kontekście mobilności, jak i pewnymi problemami w tym zakresie, które były odpowiednio istotnie wyższe i znamienne mniejsze podczas terapii P+T+CTH w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,07), $p = 0,0383$, NNT = 37 (95% CI: 19; 670) i RR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99), $p = 0,0401$, NNT = 38 (95% CI: 20; 791). Podobnie było dla odsetka pacjentów z brakiem problemów w zakresie bólu/dyskomfortu, jak i pewnych problemach w tym zakresie w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,18), $p = 0,0069$, NNT = 25 (95% CI: 15; 88) i RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,99), $p = 0,0132$, NNT = 27 (95% CI: 15; 125). Z kolei na końcu podawania analizowanych terapii stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie P+T+CTH dla pewnych problemów związanych z samoopieką (RR = 11,55 [95% CI: 5,62; 23,74], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 21; 33]), a dla 18 miesięcy obserwacji znamienne wyższy odsetek braku problemów w tym zakresie, RB = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02), $p = 0,0422$, NNT = 84 (95% CI: 43; 2305).

Ogółem autorzy badania APHINITY zaznaczyli, że poprawa przeżycia bez choroby inwazyjnej nie wpłynęła negatywnie na zdolność do wykonywania codziennych czynności oraz jakość życia chorych.

6.6 Bezpieczeństwo

6.6.1 Poszczególne kategorie AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat częstości poszczególnych kategorii AEs, które odnotowano w próbie APHINITY. Informacje pochodzą w większości z dokumentu *EPAR 2018*, chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 36. Poszczególne kategorie AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; EPAR 2018	Jakiegokolwiek AEs	2361* (99,9%)	2352* (99,5%)	1,02 (1,01; 1,03) p < 0,0001	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (38; 68) p < 0,0001
	AEs ≥ 3 stopnia ogółem [^]	1518 (64,2%)	1379 (57,3%)	1,12 (1,07; 1,17) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 15 (11; 25) p < 0,0001
	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	693* (29,3%)	584* (24,3%)	1,21 (1,10; 1,33) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 20 (14; 40) p < 0,0001
	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	310* (13,1%)	277* (11,5%)	1,14 (0,98; 1,33) p = 0,0938	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0936
	AEs prowadzące do zakończenia leczenia P/PBO	165* (7,0%)	139* (5,8%)	1,21 (0,97; 1,50) p = 0,0904	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0900
	AEs prowadzące do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia	1217* (51,5%)	1063* (44,2%)	1,16 (1,10; 1,24) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001
	AEs prowadzące do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO	723* (30,6%)	632* (26,3%)	1,16 (1,06; 1,27) p = 0,0010	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 58) p = 0,0010
	AEs prowadzące do zgonu ^{^^}	18/2364 (0,8%)	20/2405 (0,8%)	0,92 (0,49; 1,73) p = 0,7853	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7851
	Zgon z powodu nawrotu choroby	47* (2,0%)	63* (2,6%)	0,76 (0,52; 1,10) p = 0,1478	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1459
	Zgon z innych powodów	71* (0,3%)	12* (0,5%)	6,02 (3,27; 11,07) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,03) NNH = 40 (31; 57) p < 0,0001

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) podano wartości odpowiednio 792/2364 (33,50%) i 686/2405 (28,52%), co nie zmieniło wnioskowania: RR obliczony przez autorów raportu wyniósł 1,17 [95% CI: 1,08; 1,28], $p = 0,0002$, NNH = 21 [95% CI: 14; 43];
- ^ dane z publikacji von Minckwitz 2017;
- ^^ do zdarzeń kwalifikowanych jako AEs prowadzące do zgonu (*fatal adverse events*) należały nowotwory (łagodne, złośliwe oraz niesprecyzowane) u 9 osób z grupy P+T+CTH i 8 z grupy PBO+T+CTH, zaburzenia kardiologiczne (2 i 3 osoby), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (1 i 3 osoby), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2 i 2 osoby), zaburzenia żołądka i jelit (0 i 3 osoby), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 i 0 osób), zaburzenia krwi i układu chłonnego (1 i 0 osób), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (1 i 0 osób), zaburzenia układu nerwowego (1 i 0 osób) oraz zaburzenia psychiatryczne (0 i 1 osób). Jeden pacjent z grupy P+T+CTH miał AEs prowadzące do zgonu zakwalifikowane zarówno w kategorii zaburzeń układu nerwowego, jak również w kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stąd przedstawione liczby osób w tej grupie nie sumują się do 18).

W większości opisywanych kategorii AEs odnotowano ich istotnie większą częstość podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH. Dotyczyło to jakichkolwiek AEs (RR = 1,02 [95% CI: 1,01; 1,03], $p < 0,0001$, NNH = 49 [95% CI: 38; 68]), AEs ≥ 3 stopnia ogółem (RR = 1,12 [95% CI: 1,07; 1,17], $p < 0,0001$, NNH = 15 [95% CI: 11; 25]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,21 [95% CI: 1,10; 1,33], $p < 0,0001$, NNH = 20 [95% CI: 14; 40]), AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia (RR = 1,16 [95% CI: 1,10; 1,24], $p < 0,0001$, NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO (RR = 1,16 [95% CI: 1,06; 1,27], $p = 0,0010$, NNH = 24 [95% CI: 15; 58]) oraz zgonu z innych powodów (RR = 6,02 [95% CI: 3,27; 11,07], $p < 0,0001$, NNH = 40 [95% CI: 31; 57]).

6.6.2 Poszczególne AEs

W kolejnej tabeli przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu, które odnotowano w badaniu APHINITY z częstością większą niż 5% w którejkolwiek z grup. Dane pochodzą z dokumentu *EPAR 2018*.

Istotnie częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH występowały: nudności (RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,10], $p = 0,0091$, NNH = 29 [95% CI: 17; 113]), biegunka (RR = 1,58 [95% CI: 1,50; 1,66], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), zmęczenie (RR = 1,10 [95% CI: 1,04; 1,17], $p = 0,0017$, NNH = 23 [95% CI: 14; 59]), zapalenie jamy ustnej (RR = 1,19 [95% CI: 1,08; 1,31], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), niedokrwistość (RR = 1,20 [95% CI: 1,09; 1,32], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), zaburzenia smaku (RR = 1,21 [95% CI: 1,09; 1,34], $p = 0,0003$, NNH = 23 [95% CI: 15; 50]), wysypka (RR = 1,27 [95% CI: 1,14; 1,41], $p < 0,0001$, NNH = 19 [95% CI: 13; 33]), spadek apetytu (RR = 1,20 [95% CI: 1,08; 1,34], $p = 0,0008$, NNH = 25 [95% CI: 16; 60]), zapalenie błony śluzowej (RR = 1,25 [95% CI: 1,12; 1,40], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 42]), krwawienie z nosa (RR = 1,34 [95% CI: 1,18; 1,53], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 40]), suchość skóry (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,38], $p = 0,0337$, NNH = 50 [95% CI: 26; 633]), świąd (RR = 1,55 [95% CI: 1,32; 1,82], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 15; 32]), parestezie (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,39], $p = 0,0485$, NNH = 57 [95% CI: 29; 7219]), ból jamy ustnej i gardła (RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52], $p = 0,0195$, NNH = 54 [95% CI: 30; 331]), zespół erytrodyzestezi

dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,40 [95% CI: 1,15; 1,70], p = 0,0009, NNH = 39 [95% CI: 25; 93]), skurcze mięśni (RR = 1,79 [95% CI: 1,45; 2,22], p < 0,0001, NNH = 25 [95% CI: 19; 39]), katar (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,78], p = 0,0008, NNH = 41 [95% CI: 26; 97]), hemoroidy (RR = 1,51 [95% CI: 1,21; 1,88], p = 0,0003, NNH = 39 [95% CI: 25; 82]), zmniejszenie masy ciała (RR = 2,57 [95% CI: 1,98; 3,33], p < 0,0001, NNH = 21 [95% CI: 16; 28]), lęk (RR = 1,40 [95% CI: 1,10; 1,77], p = 0,0062, NNH = 56 [95% CI: 33; 192]), hipokaliemia (RR = 1,58 [95% CI: 1,24; 2,02], p = 0,0003, NNH = 42 [95% CI: 28; 89]) i hipomagnezemia (RR = 1,93 [95% CI: 1,48; 2,52], p < 0,0001, NNH = 33 [95% CI: 24; 55]).

Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii P+T+CTH stwierdzono: ból stawów (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p = 0,0041, NNT = 27 [95% CI: 16; 82]), zaparcia (RR = 0,92 [95% CI: 0,84; 1,00], p = 0,0487, NNT = 39 [95% CI: 20; 5204]), ból mięśni (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,97], p = 0,0070, NNT = 29 [95% CI: 17; 104]), obrzęk obwodowy (RR = 0,85 [95% CI: 0,76; 0,96], p = 0,0090, NNT = 34 [95% CI: 20; 135]), zmniejszona liczba białych krwinek (RR = 0,80 [95% CI: 0,68; 0,95], p = 0,0083, NNT = 42 [95% CI: 24; 160]), nadciśnienie (RR = 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97], p = 0,0266, NNT = 75 [95% CI: 40; 611]) i zwiększenie masy ciała (RR = 0,46 [95% CI: 0,34; 0,62], p < 0,0001, NNT = 35 [95% CI: 25; 56]).

Tabela 37. Poszczególne AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; EPAR 2018 [^]	Nudności	1632 (69,0%)	1575 (65,5%)	1,05 (1,01; 1,10) p = 0,0091	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 29 (17; 113) p = 0,0090
	Łysienie	1577 (66,7%)	1610 (66,9%)	1,00 (0,96; 1,04) p = 0,8632	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8632
	Biegunka	1683 (71,2%)	1086 (45,2%)	1,58 (1,50; 1,66) p < 0,0001	0,26 (0,23; 0,29) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
	Zmęczenie	1154 (48,8%)	1065 (44,3%)	1,10 (1,04; 1,17) p = 0,0017	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 23 (14; 59) p = 0,0017
	Wymioty	768 (32,5%)	733 (30,5%)	1,07 (0,98; 1,16) p = 0,1354	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1352
	Ból stawów	678 (28,7%)	782 (32,5%)	0,88 (0,81; 0,96) p = 0,0041	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 27 (16; 82) p = 0,0040
	Zaparcia	684 (28,9%)	759 (31,6%)	0,92 (0,84; 1,00) p = 0,0487	-0,03 (-0,05; 0,00) NNT = 39 (20; 5204) p = 0,0483

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Ból mięśni	615 (26,0%)	710 (29,5%)	0,88 (0,80; 0,97) p = 0,0070	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 29 (17; 104) p = 0,0068
	Zapalenie jamy ustnej	671 (28,4%)	573 (23,8%)	1,19 (1,08; 1,31) p = 0,0003	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 22 (15; 49) p = 0,0003
	Niedokrwistość	655 (27,7%)	557 (23,2%)	1,20 (1,09; 1,32) p = 0,0003	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 22 (15; 49) p = 0,0003
	Neutropenia	587 (24,8%)	562 (23,4%)	1,06 (0,96; 1,18) p = 0,2377	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2376
	Zaburzenia smaku	614 (26,0%)	518 (21,5%)	1,21 (1,09; 1,34) p = 0,0003	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 50) p = 0,0003
	Wysypka	609 (25,8%)	488 (20,3%)	1,27 (1,14; 1,41) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 33) p < 0,0001
	Ból głowy	531 (22,5%)	563 (23,4%)	0,96 (0,86; 1,06) p = 0,4365	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4364
	Spadek apetytu	565 (23,9%)	478 (19,9%)	1,20 (1,08; 1,34) p = 0,0008	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (16; 60) p = 0,0008
	Astenia	505 (21,4%)	500 (20,8%)	1,03 (0,92; 1,15) p = 0,6282	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6282
	Zapalenie błony śluzowej	552 (21,4%)	448 (18,6%)	1,25 (1,12; 1,40) p < 0,0001	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 22 (15; 42) p < 0,0001
	Uderzenia gorąca	482 (20,4%)	509 (21,2%)	0,96 (0,86; 1,08) p = 0,5096	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5095
	Gorączka	473 (20,0%)	469 (19,5%)	1,03 (0,92; 1,15) p = 0,6599	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6599
	Obrzęk obwodowy	405 (17,1%)	483 (20,1%)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0090	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 34 (20; 135) p = 0,0088
	Obwodowa neuropatia czuciowa	427 (18,1%)	422 (17,5%)	1,03 (0,91; 1,16) p = 0,6415	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6415
	Bezsenna	404 (17,1%)	400 (16,6%)	1,03 (0,91; 1,17) p = 0,6730	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6730
	Krwawienie z nosa	430 (18,2%)	326 (13,6%)	1,34 (1,18; 1,53) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 22 (15; 40) p < 0,0001
	Neuropatia obwodowa	366 (15,5%)	369 (15,3%)	1,01 (0,88; 1,15) p = 0,8941	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8941

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Kaszel	374 (15,8%)	351 (14,6%)	1,08 (0,95; 1,24) p = 0,2385	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2384
	Niestrawność	325 (13,7%)	341 (14,2%)	0,97 (0,84; 1,12) p = 0,6678	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6677
	Zmniejszona liczba neutrofilów	327 (13,8%)	330 (13,7%)	1,01 (0,87; 1,16) p = 0,9114	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9114
	Zwiększone łzawienie	310 (13,1%)	322 (13,4%)	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7791	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7791
	Zapalenie jamy słuzowej nosa i gardła	316 (13,4%)	284 (11,8%)	1,13 (0,97; 1,31) p = 0,1050	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1048
	Suchość skóry	311 (13,2%)	268 (11,1%)	1,18 (1,01; 1,38) p = 0,0337	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 50 (26; 633) p = 0,0334
	Choroby paznokci	280 (11,8%)	284 (11,8%)	1,00 (0,86; 1,17) p = 0,9696	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9696
	Popromienne uszkodzenie skóry	298 (12,6%)	266 (11,1%)	1,14 (0,98; 1,33) p = 0,0988	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0985
	Duszność	281 (11,9%)	277 (11,5%)	1,03 (0,88; 1,21) p = 0,6919	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6919
	Gorączka neutropeniczna	287 (12,1%)	266 (11,1%)	1,10 (0,94; 1,28) p = 0,2443	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2442
	Ból brzucha	287 (12,1%)	262 (10,9%)	1,11 (0,95; 1,30) p = 0,1778	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1776
	Świąd	331 (14,0%)	217 (9,0%)	1,55 (1,32; 1,82) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (15; 32) p < 0,0001
	Zawroty głowy	270 (11,4%)	275 (11,4%)	1,00 (0,85; 1,17) p = 0,9886	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9886
	Parestezje	278 (11,8%)	240 (10,0%)	1,18 (1,00; 1,39) p = 0,0485	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 57 (29; 7219) p = 0,0482
	Ból kończyn	236 (10,0%)	252 (10,5%)	0,95 (0,81; 1,13) p = 0,5728	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5727
	Ból kości	223 (9,4%)	256 (10,6%)	0,89 (0,75; 1,05) p = 0,1645	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1638
	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaminowej	221 (9,3%)	244 (10,1%)	0,92 (0,78; 1,10) p = 0,3538	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3534
	Ból w górnej części brzucha	245 (10,4%)	218 (9,1%)	1,14 (0,96; 1,36) p = 0,1301	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1298

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Rumień	235 (10,4%)	214 (8,9%)	1,12 (0,94; 1,33) p = 0,2180	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2178
	Ból pleców	207 (8,8%)	238 (9,9%)	0,88 (0,74; 1,06) p = 0,1765	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1758
	Zmniejszona liczba białych krwinek	234 (9,9%)	296 (8,6%)	0,80 (0,68; 0,95) p = 0,0083	-0,02 (-0,04; -0,01) NNH = 42 (24; 160) p = 0,0080
	Leukopenia	216 (9,1%)	222 (9,2%)	0,99 (0,83; 1,18) p = 0,9108	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9108
	Ból mięśniowo-szkieletowy	201 (8,5%)	216 (9,0%)	0,95 (0,79; 1,14) p = 0,5585	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5583
	Ból jamy ustnej i gardła	216 (9,1%)	175 (7,3%)	1,26 (1,04; 1,52) p = 0,0195	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 54 (30; 331) p = 0,0192
	Zespół erytrocytopenii z niedokrwistością	217 (9,2%)	158 (6,6%)	1,40 (1,15; 1,70) p = 0,0009	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 39 (25; 93) p = 0,0008
	Zakażenia górnych oddechowych	191 (8,1%)	177 (7,4%)	1,10 (0,90; 1,34) p = 0,3518	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3518
	Przebarwienia paznokci	175 (7,4%)	178 (7,4%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9985
	Zakażenie dróg moczowych	187 (7,9%)	163 (6,8%)	1,17 (0,95; 1,43) p = 0,1341	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1338
	Skurcze mięśni	217 (9,2%)	123 (5,1%)	1,79 (1,45; 2,22) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,06) NNH = 25 (19; 39) p < 0,0001
	Katar	191 (8,1%)	135 (5,6%)	1,44 (1,16; 1,78) p = 0,0008	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 41 (26; 97) p = 0,0007
	Ból	157 (6,6%)	165 (6,9%)	0,97 (0,78; 1,20) p = 0,7627	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7627
	Hemoroidy	185 (7,8%)	125 (5,2%)	1,51 (1,21; 1,88) p = 0,0003	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 39 (25; 82) p = 0,0002
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowa	145 (6,1%)	162 (6,7%)	0,91 (0,73; 1,13) p = 0,3970	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3966
	Obrzęk limfatyczny	134 (5,7%)	161 (6,7%)	0,85 (0,68; 1,06) p = 0,1420	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1410

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Obrzęk	139 (5,9%)	156 (6,5%)	0,91 (0,73; 1,13) p = 0,3848	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3844
	Suchość w ustach	148 (6,3%)	136 (5,7%)	1,11 (0,88; 1,39) p = 0,3771	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3770
	Zapalenie spojówek	147 (6,2%)	124 (5,2%)	1,21 (0,96; 1,52) p = 0,1137	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1133
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	124 (5,2%)	147 (6,1%)	0,86 (0,68; 1,08) p = 0,1966	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1957
	Zmniejszenie masy ciała	192 (8,1%)	76 (3,2%)	2,57 (1,98; 3,33) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,06) NNH = 21 (16; 28) p < 0,0001
	Lęk	151 (6,4%)	110 (4,6%)	1,40 (1,10; 1,77) p = 0,0062	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 56 (33; 192) p = 0,0059
	Nieżyt nosa	141 (6,0%)	116 (4,8%)	1,24 (0,97; 1,57) p = 0,0816	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0811
	Hipokaliemia	154 (6,5%)	99 (4,1%)	1,58 (1,24; 2,02) p = 0,0003	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 42 (28; 89) p = 0,0002
	Suchość w oku	140 (5,9%)	112 (4,7%)	1,27 (1,00; 1,62) p = 0,0515	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0510
	Choroba grypopodobna	127 (5,4%)	120 (5,0%)	1,08 (0,84; 1,37) p = 0,5512	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5512
	Refluks żołądkowo-przełykowy	121 (5,1%)	108 (4,5%)	1,14 (0,88; 1,47) p = 0,3110	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3109
	Hipomagnezemia	150 (6,3%)	79 (3,3%)	1,93 (1,48; 2,52) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,04) NNH = 33 (24; 55) p < 0,0001
	Nadciśnienie	92 (3,9%)	126 (5,2%)	0,74 (0,57; 0,97) p = 0,0266	-0,01 (-0,03; 0,00) NNT = 75 (40; 611) p = 0,0257
	Zwiększenie masy ciała	59 (2,5%)	130 (5,4%)	0,46 (0,34; 0,62) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) NNT = 35 (25; 56) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zdecydowano przedstawić wyniki z dokumentu *EPAR 2018* z uwagi na fakt, że na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) zaprezentowano je z podziałem na ciężkie i niebędące ciężkimi, bez informacji zbiorczych.

6.6.3 Ciężkie (serious) AEs

Na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) odnaleziono informacje na temat poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w próbie APHINITY. Aby zachować przejrzystość danych,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

zdecydowano się zaprezentować AEs, które występowały z częstością $\geq 1\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup interwencji.

Tabela 38. Poszczególne ciężkie AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%), liczba zdarzeń	PBO+T+CTH, n/2405 (%), liczba zdarzeń	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
nie sprecyzowano, www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)	Gorączka neutropeniczna	211 (8,93%), 239	196 (8,15%), 215	1,10 (0,91; 1,32) p = 0,3378	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3378
	Neutropenia	25 (1,06%), 30	34 (1,41%), 39	0,75 (0,45; 1,25) p = 0,2676	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2652
	Niewydolność serca	44 (1,86%), 48	28 (1,16%), 31	1,60 (1,00; 2,56) p = 0,0506	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 144 (72; 26703) p = 0,0488
	Biegunka	58 (2,45%), 67	18 (0,75%), 18	3,28 (1,94; 5,55) p < 0,0001	0,02 (0,01; 0,02) NNH = 59 (42; 101) p < 0,0001
	Gorączka	40 (1,69%), 41	46 (1,91%), 53	0,88 (0,58; 1,35) p = 0,5673	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5668
	Zapalenie płuc	19 (0,80%), 19	27 (1,12%), 28	0,72 (0,40; 1,28) p = 0,2621	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2591

Wśród analizowanych ciężkich AEs, tylko biegunka występowała znamienne częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 3,28 (95% CI: 1,94; 5,55), p < 0,0001, NNH = 59 (95% CI: 42; 101).

6.6.4 Kardiologiczne AEs

W tabeli poniżej podsumowano AEs odnotowane w trakcie badania APHINITY, które określono jako kardiologiczne zdarzenia niepożądane. Autorzy wyróżnili główne zdarzenia kardiologiczne (które były oceniane w całym okresie badania, również w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia) oraz drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne. W przypadku drugorzędowych zdarzeń kardiologicznych ocenę prowadzono do wystąpienia nawrotu lub zakończenia okresu obserwacji po leczeniu (którejkolwiek nastąpiło wcześniej) i rozpatrywano je tylko u chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia głównego zdarzenia kardiologicznego.

Tabela 39. Ocena kardiologicznych AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	Główne# zdarzenia kardiologiczne	17 (0,7%)	8 (0,3%)	2,16 (0,93; 5,00) p = 0,0715	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0654
	• Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF*	15 (0,6%)	6 (0,2%)	2,54 (0,99; 6,54) p = 0,0529	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0454
	• Definitywny lub prawdopodobny zgon z powodu choroby serca	2 (0,1%)	2 (0,1%)	1,02 (0,14; 7,22) p = 0,9863	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9863
	Drugorzędowe## zdarzenia kardiologiczne	64 (2,7%)	67 (2,8%)	0,97 (0,69; 1,36) p = 0,8682	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8681
	• AEs zakwalifikowane na podstawie oceny LVEF	50 (2,1%)	47 (2,0%)	1,08 (0,73; 1,61) p = 0,6942	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6942
	• AEs zidentyfikowane przez zespół doradczy kardiologów	14 (0,6%)	20 (0,8%)	0,71 (0,36; 1,41) p = 0,3283	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3252
74,1 miesiąca, 19.06.2019; Piccart 2021	Główne zdarzenia kardiologiczne	18 (0,8%)	8 (0,3%)	2,29 (1,00; 5,25) p = 0,0508	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 234 (118; 10456) p = 0,0450
	Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne	65 (2,7%)	68 (2,8%)	0,97 (0,70; 1,36) p = 0,8703	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8703
	• AEs zakwalifikowane na podstawie oceny LVEF	50 (2,1%)	47 (2,0%)	1,08 (0,73; 1,61) p = 0,6942	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6942
	• AEs zidentyfikowane przez zespół doradczy kardiologów	15 (0,6%)	21 (0,9%)	0,73 (0,38; 1,41) p = 0,3432	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3404
	AEs prowadzące do zgonu	22 (0,9%)	30 (1,2%)	0,75 (0,43; 1,29) p = 0,2940	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2916

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Choroba serca prowadząca do zgonu ^{^^}	2 (0,1%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 29,4 (14,9-43,9)	2 (0,1%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 35,1 (16,4-53,7)	1,02 (0,14; 7,22) p = 0,9863	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9863
	Niewydolność serca III lub IV NYHA ^{^^}	16 (0,7%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 8,5 (4,8-61,3)	6 (0,2%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 4,6 (0,4-15,8)	2,71 (1,06; 6,92) p = 0,0367	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 235 (123; 2419) p = 0,0300
	Bezobjawowe lub objawowe zmniejszenie LVEF ^{^^}	65 (2,7%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 9,2 (2,3-49,9)	68 (2,8%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 7,5 (1,9-38,2)	0,97 (0,70; 1,36) p = 0,8703	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8703
	Jakiegokolwiek zdarzenie sercowe ^{^^}	83 (3,5%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 9,2 (2,3-61,3)	76 (3,2%); mediana (zakres) do wystąpienia [dni]: 7,4 (0,4-53,7)	1,11 (0,82; 1,51) p = 0,4999	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4999
	Zakończenie leczenia pertuzumabem/placebo z powodu zdarzeń sercowych ^{^^}	79 (3,3%)	85 (3,5%)	0,95 (0,70; 1,28) p = 0,7153	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7152
	Szybki powrót do zdrowia (<i>acute recovery</i>) z jakiegokolwiek zdarzenia sercowego ^{^^}	63 (2,7%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 19,9 (3,1-173,7)	64 (2,7%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 23,9 (1,7-282,4)	RB = 1,00 (0,71; 1,41) p = 0,9934	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9934
	Szybki powrót do zdrowia (<i>acute recovery</i>) z niewydolności serca III lub IV NYHA ^{^^}	9 (0,4%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 27,0 (3,1-173,7)	4 (0,2%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 16,3 (11,0-30,1)	RB = 2,29 (0,71; 7,42) p = 0,1677	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1570
	Szybki powrót do zdrowia (<i>acute recovery</i>) z bezobjawowego lub objawowego zmniejszenia LVEF ^{^^}	54 (2,3%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 18,8 (4,9-129,7)	60 (2,5%); mediana (zakres) do jego wystąpienia [dni]: 24,4 (1,7-282,4)	RB = 0,92 (0,64; 1,32) p = 0,6343	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6340
101 miesięcy, 10.01.2022; Loibl 2024	Główne zdarzenia kardiologiczne	19 (0,8%)	10 (0,4%)	1,93 (0,90; 4,15) p = 0,0907	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0857

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/2364 (%)	PBO+T+CTH, n/2405 (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
11,3 lata; 28.10.2024; Loibl 2025	• Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF**	16 (0,7%)	6 (0,2%)	2,71 (1,06; 6,92) p = 0,0367	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 235 (123; 2419) p = 0,0300
	• Definitywny lub prawdopodobny zgon z powodu choroby serca	3 (0,1%)	4 (0,2%)	0,76 (0,17; 3,41) p = 0,7230	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7219
	Choroba serca prowadząca do zgonu	3 (0,1%)	5 (0,2%)	0,61 (0,15; 2,55) p = 0,4987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4934
	Główne zdarzenia kardiologiczne	21 (0,9%)	11 (0,5%)	1,94 (0,94; 4,02) p = 0,0736	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0690
	• Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF*	18 (0,8%)	7 (0,3%)	2,62 (1,09; 6,25) p = 0,0305	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 213 (114; 1693) p = 0,0250
	• Definitywny lub prawdopodobny zgon z powodu choroby serca	3 (0,1%)	4 (0,2%)	0,76 (0,17; 3,41) p = 0,7230	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7219
	Drugorzędowe zdarzenia kardiologiczne [^]	69* (2,9%)	72* (3,0%)	0,97 (0,70; 1,35) p = 0,8785	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8785

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** istotne zmniejszenie LVEF definiowano jako zmniejszenie o ≥ 10 punktów procentowych, do wartości poniżej 50%;

[^] dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877);

^{^^} dane z publikacji *de Azambuja 2023*;

są liczone przez cały okres trwania badania, w tym czas po zakończeniu leczenia;

są liczone do daty nawrotu lub zakończenia okresu po czasie leczenia, w zależności od tego, co wystąpi szybciej i tylko dla chorych, u których nie wystąpiło główne zdarzenie sercowe.

Zdarzenia kardiologiczne określane jako główne były stosunkowo rzadkie i odnotowano je u 21 (0,9%) osób z grupy P+T+CTH oraz 11 (0,5%) w grupie PBO+T+CTH. Podobnie było z kardiologicznymi zdarzeniami drugorzędowymi, które stwierdzono u odpowiednio 2,9% i 3,0% chorych. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi interwencjami dla tych grup zdarzeń sercowych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W większości analizowanych kardiologicznych AEs nie było znamiennych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Znamienną niekorzyść na rzecz terapii P+T+CTH stwierdzono jedynie dla niewydolności serca III lub IV NYHA i istotnego zmniejszenia LVEF. W najdłuższej medianie okresu obserwacji RR wyniósł 2,62 (95% CI: 1,09; 6,25), $p = 0,0305$, NNH = 213 (95% CI: 114; 1693). Podobnie było w przypadku nieco krótszego okresu obserwacji o medianie 101 miesięcy (RR dla populacji ITT wyniósł 2,71 [95% CI: 1,06; 6,92], $p = 0,0367$, NNH = 235 [95% CI: 123; 2419]). Dla tego okresu podano jednocześnie informacje o częstotliwości tego zdarzenia w podgrupie pacjentów stosujących antracykliny i bez takiego leczenia – odpowiednio RR wyniósł w nich 2,89 (95% CI: 1,04; 8,01), $p = 0,0411$, NNH = 201 (95% CI: 105; 2574) i 1,93 (95% CI: 0,18; 21,24), $p = 0,5904$ (dane w załączniku). Takie wyniki sugerują, że zwiększone ryzyko pojawienia się niewydolności serca III lub IV NYHA i istotnego zmniejszenia LVEF w całej populacji badania jest spowodowany zastosowaniem u większości pacjentek schematu chemioterapii z udziałem antracyklin. Zastosowanie schematu CTH opartej na platynie nie było związane ze zwiększonym ryzykiem tego zdarzenia niepożądanego. Co więcej, podano, że u 9/16 (56%) pacjentek z grupy P+T+CTH i 4/6 (67%) chorych nastąpił szybki powrót do zdrowia (*acute recovery*) związany z tym zdarzeniem niepożądanym w medianie okresu obserwacji wynoszącej 74,1 miesiąca.

Dodatkowo na stronie www.clinicaltrials.gov (NCT01358877) oraz w dokumencie EU-CTR 2010-022902-41 odnaleziono informacje o średniej zmianie w wyjściowej wartości LVEF do wartości najgorszej – zarówno w medianie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca, jak i wynoszącej 11,3 lata. Dane zebrano w kolejnej tabeli – nie stwierdzono istotnych różnic między P+T+CTH vs PBO+T+CTH.

Tabela 40. Średnia zmiana w wyjściowej wartości LVEF do wartości najgorszej, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Punkt końcowy	P+T+CTH	PBO+T+CTH	MD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)	Wyjściowa wartość LVEF (SD) [%]	65,2 (5,9)	65,3 (6,1)	nd.
	Średnia zmiana (SD) [%]	-7,5 (6,6)/2348 [^]	-7,6 (6,7)/2351 [^]	0,10 (-0,28; 0,48) $p = 0,6063$
11,3 lata; 28.10.2024; www.clinicaltrials.gov (NCT01358877)	Średnia zmiana (SD) [%]	-8,6 (6,8)/2348 [^]	-8,6 (7,0)/2351 [^]	0,00 (-0,39; 0,39) $p = 1,0000$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01358877).

6.6.5 Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3

W próbie APHINITY raportowano poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w przynajmniej 3 stopniu nasilenia – dane odnośnie do częstości występowania takich zdarzeń zebrano w tabeli poniżej. Autorzy badania przedstawili jedynie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w jednej z rozpatrywanych grup, odnotowane w czasie od pierwszego dnia podania leku do 28 dni po ostatniej dawce ocenianego leczenia.

Tabela 41. Poszczególne AEs w > 3 . stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	AEs	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	Neutropenia ≥ 3 stopnia	385/2364 (16,3%)	377/2405 (15,7%)	1,04 (0,91; 1,18) p = 0,5653	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5653
	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia	287/2364 (12,1%)	266/2405 (11,1%)	1,10 (0,94; 1,28) p = 0,2443	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2442
	Zmniejszenie liczby neutrofili ≥ 3 stopnia	228/2364 (9,6%)	230/2405 (9,6%)	1,01 (0,85; 1,20) p = 0,9241	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9241
	Biegunka ≥ 3 stopnia [^]	232/2364 (9,8%)	90/2405 (3,7%)	2,62 (2,07; 3,32) p < 0,0001	0,06 (0,05; 0,07) NNH = 17 (14; 22) p < 0,0001
	Niedokrwistość ≥ 3 stopnia	163/2364 (6,9%)	113/2405 (4,7%)	1,47 (1,16; 1,85) p = 0,0013	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 46 (29; 115) p = 0,0012

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

[^] u pacjentek z biegunką rozważano podanie loperamidu oraz wprowadzenie płynów oraz elektrolitów, jako terapię objawową; dawka taksonidów musiała być zredukowana o 1 poziom w przypadku odnotowania biegunki 3 stopnia, w przypadku niekontrolowanej biegunki 2 stopnia wprowadzono opóźnienie podania kolejnego cyklu chemioterapii.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia przynajmniej 3, w większości zdarzeń nie obserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się AE po stronie P+T+CTH stwierdzono w przypadku biegunki, RR = 2,26 (95% CI: 2,07; 3,32), p < 0,00001, NNH = 17 (95% CI: 14; 22) oraz niedokrwistości, RR = 1,47 (95% CI: 1,16; 1,85), p = 0,0013, NNH = 46 (95% CI: 29; 115).

6.6.6 Szczegółowe informacje na temat biegunki

W publikacji *Bines 2020* przedstawiono szczegółowe informacje na temat biegunki, która wystąpiła u pacjentów z badania APHINITY. Dane zebrano w kolejnej tabeli.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 42. Szczegółowe informacje na temat biegunki, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Parametr	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>Bi-nes 2020</i>	≥ 1 AEs	1683/2364 (71%)	1086/2405 (45%)	1,58 (1,50; 1,66) p < 0,0001	0,26 (0,23; 0,29) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
	Liczba zdarzeń	3411	1790	nd.	
	Okres wystąpienia biegunki w jakimkolwiek stopniu nasilenia				
	Cały okres bada- nia	1451/2364 (61%)	814/2405 (34%)	1,81 (1,70; 1,93) p < 0,0001	0,28 (0,25; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
	Terapia celo- wana, po zakoń- czeniu chemiote- rapii	428/2364 (18%)	221/2405 (9%)	1,97 (1,69; 2,29) p < 0,0001	0,09 (0,07; 0,11) NNH = 12 (10; 15) p < 0,0001
	Okres wystąpienia biegunki w ≥ 3. stopniu nasilenia^				
	Cały okres bada- nia	232/2364 (9,8%)	90/2405 (3,7%)	2,62 (2,07; 3,32) p < 0,0001	0,06 (0,05; 0,07) NNH = 17 (14; 22) p < 0,0001
	Terapia celo- wana, po zakoń- czeniu chemiote- rapii	12/2364 (0,5%)	4/2405 (0,2%)	3,05 (0,99; 9,45) p = 0,0530	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 294 (150; 8500) p = 0,0424
	Z podziałem na kategorie wiekowe				
	< 40 lat	222/325 (68%)	144/324 (44%)	1,54 (1,33; 1,77) p < 0,0001	0,24 (0,16; 0,31) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
	40-64 lat	1228/1737 (71%)	796/1788 (45%)	1,59 (1,50; 1,69) p < 0,0001	0,26 (0,23; 0,29) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
	≥ 65 lat	233/302 (77%)	146/293 (50%)	1,55 (1,36; 1,76) p < 0,0001	0,27 (0,20; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
	Z podziałem na rasę				
	Biała	1233/1680 (73%)	792/1691 (47%)	1,57 (1,48; 1,66) p < 0,0001	0,27 (0,23; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
	Azjatycka	370/580 (64%)	248/605 (41%)	1,56 (1,39; 1,74) p < 0,0001	0,23 (0,17; 0,28) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Parametr	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Czarna	28/32 (88%)	19/39 (49%)	1,80 (1,27; 2,54) p = 0,0010	0,39 (0,19; 0,58) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
	Inna	47/66 (71%)	25/68 (37%)	1,94 (1,37; 2,74) p = 0,0002	0,34 (0,19; 0,50) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001
Z podziałem na stopnie NCI-CTCAE (najwyższy u danego pacjenta)					
	1	829/2364 (35%)	690/2405 (29%)	1,22 (1,12; 1,33) p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,09) NNH = 16 (12; 27) p < 0,0001
	2	622/2364 (26%)	305/2405 (13%)	2,07 (1,83; 2,35) p < 0,0001	0,14 (0,11; 0,16) NNH = 8 (7; 9) p < 0,0001
	3	229/2364 (10%)	90/2405 (4%)	2,59 (2,04; 3,28) p < 0,0001	0,06 (0,05; 0,07) NNH = 17 (14; 23) p < 0,0001
	4	3/2364 (0,1%)	0/2405 (0%)	7,12 (0,37; 137,79) p = 0,1940	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1324
Czas trwania					
	Mediana dni od pierwszego leczenia terapii celowanej HER2 do wystąpienia (zakres) [dni]	7 (1-358)	10 (1-384)		nd.
	Mediana liczby zdarzeń na pacjenta (zakres)	1 (1-26)	1 (1-18)		nd.
	Średnia liczba zdarzeń na pacjenta (SD)	2,0 (1,9)	1,6 (1,3)		nd.
	Mediana czasu trwania (zakres) [dni]	8 (1-811)	6 (1-1022)		nd.
Zastosowane leczenie					
	Leki przeciwnowotworowe jako terapia	898/2364 (38%), liczba terapii: 1511	385/2405 (16%), liczba terapii: 592	2,37 (2,14; 2,64) p < 0,0001	0,22 (0,20; 0,24) NNH = 5 (5; 6) p < 0,0001
	Modyfikacja dawkowania dowolnego stosowanego leku	210/2364 (9%)	74/2405 (3%)	2,89 (2,23; 3,74) p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,07) NNH = 18 (14; 23) p < 0,0001

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Parametr	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Modyfikacja dawkowania terapii anty-HER2	69/2364 (3%)	18/2405 (1%)	3,90 (2,33; 6,53) p < 0,0001	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 47 (35; 71) p < 0,0001
	Przerwanie stosowania dowolnego stosowanego leku	38/2364 (2%)	7/2405 (0,3%)	5,52 (2,47; 12,34) p < 0,0001	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 76 (54; 131) p < 0,0001
	Przerwanie stosowania terapii anty-HER2	20/2364 (1%)	2/2405 (<0,1%)	10,17 (2,38; 43,48) p = 0,0017	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 132 (87; 266) p = 0,0001
	Różne leki żołądkowo-jelitowe	114/2364 (4,8%), liczba terapii: 152	41/2405 (1,7%), liczba terapii: 49	2,83 (1,99; 4,02) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,04) NNH = 33 (25; 48) p < 0,0001
	Suplementy	62/2364 (2,6%), liczba terapii: 88	33/2405 (1,4%), liczba terapii: 43	1,91 (1,26; 2,90) p = 0,0024	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 81 (49; 220) p = 0,0020
	Leki przeciwskurczowe i przeciwocholinergiczne	39/2364 (1,6%), liczba terapii: 51	26/2405 (1,1%), liczba terapii: 28	1,53 (0,93; 2,50) p = 0,0932	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0912
	Jakiegokolwiek leczenie	1004/2364 (42,5%), liczba terapii: 2260	456/2405 (19,0%), liczba terapii: 901	2,24 (2,04; 2,46) p < 0,0001	0,24 (0,21; 0,26) NNH = 5 (4; 5) p < 0,0001
Ustąpienie zdarzeń					
	Tak	3360/3411 (98,5%)	1764/1790 (98,5%)	RB = 1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9033	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9033
	Nie	51/3411 (1,5%)	26/1790 (1,5%)	1,03 (0,64; 1,65) p = 0,9037	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9033
Czas trwania zdarzeń (kategorie [dni])					
	1-7	1598/3360 (47,6%)	969/1763 (55,0%)	RB = 0,87 (0,82; 0,91) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,05) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001
	8-14	425/3360 (12,6%)	195/1763 (11,1%)	1,14 (0,98; 1,34) p = 0,0991	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0917
	15-30	378/3360 (11,3%)	191/1763 (10,8%)	1,04 (0,88; 1,22) p = 0,6527	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6507
	>30	959/3360 (28,5%)	408/1763 (23,1%)	1,23 (1,12; 1,36) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 35) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

[^] dane z publikacji von Minckwitz 2017; w publikacji Bines 2020 dla całego okresu badania pod względem częstości biegunki w ≥ 3 stopniu nasilenia podano wartości odpowiednio 199 (8%) i 61 (3%), co nie zmieniło wnioskowania: RR obliczony przez autorów raportu wyniósł 3,32 (95% CI: 2,51; 4,40), $p < 0,0001$, NNH = 18 (95% CI: 14; 22).

Jak zaznaczyli autorzy publikacji Bines 2020, biegunka w jakimkolwiek stopniu nasilenia, która najczęściej miała charakter łagodny i była możliwa do kontroli za pomocą powszechnie stosowanych leków przeciwbiegunkowych oraz rzadko powodowała modyfikację prowadzonego leczenia, była jednym z najczęstszych AEs odnotowanych w badaniu APHINITY. Stwierdzono ją u 71% pacjentek z grupy P+T+CTH i 45% chorych z grupy kontrolnej, różnice te były istotne statystycznie. Podobnie było w przypadku oceny tego zdarzenia niepożądanego w ≥ 3 stopniu nasilenia, ale zaznaczyć trzeba, że biorąc pod uwagę tylko samą terapię celowaną, po zakończeniu podawania chemioterapii, nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania biegunki pomiędzy wyróżnionymi grupami (odpowiednio 0,5% vs 0,2%). Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH dotyczyły wszystkich analizowanych kategorii wiekowych, jak i ras oraz większości stopni nasilenia wg NCI-CTCAE, tylko w przypadku 4. stopnia nie odnotowano znamiennych różnic między ocenianymi interwencjami. Nie zaobserwowano żadnego przypadku biegunki prowadzącego do zgonu.

Istotnie częściej (przeważnie około 2-5 razy) w grupie P+T+CTH konieczne było zastosowanie poszczególnych terapii przeciwbiegunkowych czy modyfikacji leczenia – tylko leki przeciwskurczowe i przeciwocholinergiczne otrzymywał podobny odsetek pacjentów. Mediana czasu od pierwszego leczenia anty-HER2 do wystąpienia biegunki wynosiła 7 dni w grupie P+T+CTH i 10 dni w grupie PBO+T+CTH, natomiast mediana czasu trwania odpowiednio 8 vs 6 dni. Biorąc pod uwagę kategorie trwania w grupie P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano istotnie mniejszy odsetek pacjentów, u których biegunka trwała 1-7 dni oraz znamienne wyższy z czasem trwania > 30 dni, odpowiednio RB = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,91), $p < 0,0001$, NNH = 14 (95% CI: 10; 23) i RR = 1,23 (95% CI: 1,12; 1,36), $p < 0,0001$, NNH = 19 (95% CI: 13; 35). Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w odsetku zdarzeń biegunki, które ustąpiły – w obu grupach nastąpiło to u 98,5% chorych.

Częstość występowania biegunki była większa u pacjentów leczonych schematem chemioterapii bez udziału antracyklin. Zarówno w podgrupie chorych nieotrzymujących antracyklin, jak i pacjentek, których schemat leczenia je obejmował, istotnie częściej podczas terapii P+T+CTH w odniesieniu do PBO+T+CTH stwierdzono biegunki ogółem, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia (szczegółowe dane w załączniku).

6.6.7 Anafilaksja/reakcje nadwrażliwości

W dodatkowej publikacji *Swain 2023* odnaleziono informacje na temat analizy anafilaksji czy reakcji nadwrażliwości pojawiających się podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w różnych postaciach w badaniach klinicznych, w tym w próbie APHINITY.

Podano, że 6/2364 (0,3%) chorych w grupie P+T+CTH przerwało terapię z powodu zdarzenia anafilaktycznego/nadwrażliwości. Wśród nich 4 uznano za związane z terapią anti-HER2. Nie zgłoszono żadnego takiego przypadku zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu. Wszystkie reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości ustąpiły. Częstość występowania opisywanych AEs zarówno ogółem, jak i w ≥ 3 . stopniu nasilenia była najwyższa na początku leczenia i zmniejszała się w późniejszych cyklach. Zdecydowana większość zdarzeń w 3. stopniu nasilenia wystąpiła podczas fazy chemioterapii.

6.6.8 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem

W badaniu APHINITY odnaleziono informacje dotyczące liczby oraz odsetka pacjentek, które zakończyły przedwcześnie leczenie z powodów związanych z bezpieczeństwem (w tym również z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.

	Rodzaj zdarzenia	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
45,4 miesiąca, 16.12.2016; von Minckwitz 2017	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem:	186/2400 (7,8%)	155/2404 (6,4%)	1,20 (0,98; 1,48) p = 0,0793	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0787
	• AEs	176/2400 (7,3%)	149/2404 (6,2%)	1,18 (0,96; 1,46) p = 0,1177	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1171
	• Zgon	9/2400 (0,4%)	6/2404 (0,2%)	1,50 (0,54; 4,21) p = 0,4391	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4360
	• Cięża	1/2400 (<0,1%)	0/2404 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,73) p = 0,5004	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem odnotowano ogółem u 7,8% chorych otrzymujących pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem, oraz u 6,4% otrzymujących trastuzumab – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p = 0,0793$). W większości przypadków przerwanie leczenia spowodowane było pojawieniem się zdarzeń niepożądanych: 7,3% vs 6,2%, $RR = 1,18$ (95% CI: 0,96; 1,46), $p = 0,1177$. Przerwanie leczenia było spowodowane zgonem u 9 (0,4%) osób z grupy P+T+CTH oraz u 6 (0,2%) osób z grupy PBO+T+CTH ($p = 0,4391$), natomiast jedna kobieta (<0,1%) z grupy P+T+CTH przerwała terapię z powodu zajścia w ciążę.

7 Badania kliniczne z randomizacją – leczenie neoadjuwant + adjuwant (PEONY)

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie PEONY (NCT02586025) zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo. Metodyka badania zakładała włączenie pacjentek z Azji (głównie z Chin, Tajwanu, Korei Południowej i Tajlandii), z potwierdzonym HER2-dodatnim wczesnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Badanie miało na celu ocenę leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem (grupa P+T+CTH) w porównaniu z placebo, trastuzumabem i docetakselem (grupa PBO+T+CTH).

Populację docelową raportu stanowiły chore na inwazyjnego HER2-dodatniego raka piersi, we wczesnym stadium, z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cN+) z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR (ypT0/is N0)) – w przypadku chorych z zastosowanym systemowym leczeniem przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa). W badaniu PEONY chore otrzymywały leczenie neoadjuwantowe, jednak włączano do niego chore bez względu na obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych. Poszukiwana populacja cN+ stanowi jedynie jedną z podgrup, wyróżnioną na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji (nie stanowiła czynnika stratyfikacyjnego).

Badanie finansowane było przez F. Hoffmann-La Roche Ltd. Prowadzono je w 23 azjatyckich ośrodkach.

Tabela 44. Charakterystyka metodyki badania PEONY, P+T+CTH vs PBO+T+CTH.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
PEONY (NCT02586025)	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	ok. 5 lat obserwacji ¹	Tak	ITT: N=219 vs N=110 mITT: N=218 vs N=110	Analiza skuteczności (ITT) ² ; Analiza bezpieczeństwa (mITT) ³	23 azjatyckie ośrodki (Chiny, Tajwan, Republika Korei, Tajlandia)	F. Hoffmann-La Roche Ltd.

1 Analiza pierwotna – DCO: 23.10.2017, analiza wyników bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek – wyniki nie uwzględnione w raporcie; Analiza końcowa (wyniki długoterminowe EFS/DFS/OS) – 5 lat obserwacji; DCO: 30.07.2021, mediana FU dla całej populacji ITT ok. 63 mies.; 62,9 mies. (zakres: 1,3-70,1) w grupie z pertuzumabem i 62,3 mies. (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo;

2 Analiza skuteczności (ITT): główna i drugorzędowa analiza skuteczności wykonywana w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji – w tej populacji analizowano wyniki głównego punktu końcowego oraz EFS i OS, natomiast DFS analizowano w populacji chorych poddanych operacji;

3 Analiza bezpieczeństwa: w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

Analiza pierwotna (DCO: 23.10.2017) wykonywana była bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek. Natomiast analiza końcowa – długoterminowe wyniki oceny EFS, DFS i OS dotyczyły okresu 5 lat obserwacji (DCO: 30.07.2021). Mediana Okresu obserwacji dla całej populacji ITT wyniosła ok. 63 miesiące – 62,9 miesiące (zakres: 1,3-70,1) w grupie z pertuzumabem i 62,3 miesiące (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo.

Wielkość populacji została oszacowana na podstawie założenia o poprawie odsetka całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR). Przyjęto, że dodanie pertuzumabu zwiększy tpCR z 25% (zakładane dla grupy placebo) do 40%. Aby uzyskać 80% mocy statystycznej przy dwustronnym poziomie istotności 0,05, oszacowano, że wymagane jest włączenie co najmniej 285 pacjentek. Ostatecznie do badania zrekrutowano 329 uczestniczek, co zapewniło dodatkowy margines dla analizy statystycznej i uwzględniło ewentualne utraty z obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania była całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) na terapię neoadjuwantową, oceniana przez niezależną komisję rewizyjną po ukończeniu przez pacjenta operacji – punkt ten nie został uwzględniony w raporcie, ponieważ dotyczył nieocenianego w raporcie etapu leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały oceniane długoterminowo przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS, z ang. *event-free survival*), przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) oraz bezpieczeństwo.

Wyniki oceny skuteczności wykonywano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT) – w tej populacji analizowano wyniki głównego punktu końcowego oraz EFS i OS, natomiast DFS analizowano w populacji chorych poddanych operacji. Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Tabela 45. Źródła danych prezentujące wyniki badania PEONY.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
PEONY	Shao 2020	DCO: 23.10.2017	Główna publikacja – opis metodyki; Wynik etapu leczenia neoadjuwantowego (nie uwzględniane w raporcie)
	Huang 2024	DCO: 14.03.2022; mediana FU: 62,9 mies.	Analiza końcowa – wyniki etapu leczenia adjuwantowego po 3 i 5 latach

Proces randomizacji odbywał się w stosunku 2:1 do grup P+T+CTH i PBO+T+CTH, przy użyciu scentralizowanego systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej lub internetowej (IxRS), co zapewniało pełne ukrycie przydziału do grup. Zaślepienie utrzymywano poprzez zastosowanie placebo o identycznym

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

wyglądzie oraz ograniczenie dostępu do danych o przypisanym leczeniu dla pacjentek, personelu medycznego i osób oceniających wyniki aż do momentu zakończenia głównej analizy. W procesie randomizacji uwzględniono czynniki stratyfikacyjne będące najważniejszymi czynnikami prognostycznymi – stadium kliniczne (wczesny vs miejscowo zaawansowany rak piersi) oraz status receptorów hormonalnych (dodatni vs ujemny). W związku z powyższym badanie uzyskało maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. Szczegółowy opis przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu PEONY.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
PEONY	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 2:1 do grup P+T+CTH i PBO+T+CTH, komputerowa, bloki permutacyjne, za pomocą interaktywnego systemu głosowego/internetowego IxRS; Czynniki stratyfikacji: ▪ stadium choroby (wczesne stadium raka piersi vs miejscowo zaawansowany rak piersi), ▪ status receptorów hormonalnych (receptory dodatnie [ER i/lub PgR dodatnie] vs receptory ujemne [zarówno ER, jak i PgR ujemne])	Zaślepienie: podwójne; pacjenci, badacze (lekarze), personel oceniający wyniki nie wiedzieli, który pacjent otrzymuje pertuzumab, a który placebo; Leki (pertuzumab i placebo) były dostarczane w identycznych opakowaniach, aby uniemożliwić ich rozróżnienie wizualne; Kod randomizacyjny mógł zostać złamany przez badacza tylko w sytuacjach wyjątkowych (np. zagrożenie życia pacjenta), gdy wiedza o otrzymywanym leku była niezbędna do podjęcia decyzji medycznych; System IxRS nie tylko losował pacjenta do grupy, ale także przypisywał konkretne numery zestawów leków (<i>kit numbers</i>), które miały być podane danemu pacjentowi podczas każdej wizyty, co pozwalało na zachowanie ciągłości leczenia bez ujawniania jego składu	Tak

Do badania PEONY pacjentów rekrutowano w okresie od 14 marca 2016 do 13 marca 2017. 329 pacjentek poddano randomizacji (219 do grupy P+T+CTH, 110 do grupy PBO+T+CTH), etap leczenia neoadjuwantowego ukończyło 97,7% osób w grupie P+T+CTH i 98,2% w grupie PBO+T+CTH. Do etapu operacji chirurgicznej przystąpiło 216 (95,9%) pacjentek z grupy pertuzumabu i 109 (95,5%) z grupy placebo. W fazie adjuwantowej leczenie chemioterapią kontynuowało odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%) pacjentek, a leczenie adjuwantowe anty-HER2 odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%). Odpowiednio 198 (90,4%) i 94 (85,5%) pacjentek ukończyło leczenie adjuwantowego anty-HER2, a 208 (95,0%) i 104 (94,5%) pacjentek rozpoczęło okres obserwacji po ukończeniu leczenia. W trakcie FU przy życiu pozostawało 175 (79,9%) i 82 (74,5%) chorych. Utrata z obserwacji (*lost to follow-up*) w trakcie leczenia była mniejsza niż 5%. Tabela poniżej prezentuje szczegółowy przebieg chorych na poszczególnych etapach badania PEONY.

Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniu PEONY.

Parametr	PEONY	
	P+T+CTH	PBO+T+CTH
Źródło	Shao 2020, Huang 2024	
Ramy czasowe badania	14.03.2014 – 13.03.2017	
Skryning	383	
▪ Niespełnienie kryteriów włączenia	54	
Randomizacja	329	
	219 (100%)	110 (100%)
Niespełnienie kryteriów włączenia	1 (0,5%)	
Otrzymanie leczenia neoadjuwantowego	218 (99,5%)	110 (100,0%)
Zakończenie leczenia neoadjuwantowego	4 (1,8%)	2 (1,8%)
– Decyzja pacjenta	2 (0,9%)	1 (0,9%)
– Zgon	1 (0,5%)	
– AEs	1 (0,5%)	
– Progresja		1 (0,9%)
Ukończenie leczenia neoadjuwantowego	214 (97,7%)	108 (98,2%)
Brak operacji	4 (1,8%)	3 (2,7%)
– Progresja	2 (0,9%)	1 (0,9%)
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	1 (0,9%)
– Decyzja lekarza	1 (0,5%)	1 (0,9%)
Operacja i prawidłowa ocena tpCR	210 (95,9%)	105 (95,5%)
Zakończenie badania		
– Decyzja lekarza	1 (0,5%)	
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	1 (0,9%)
– Progresja		1 (0,9%)
Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego CTH	204 (93,2%)	103 (93,6%)
Zakończenie CTH		
– Decyzja pacjenta	4 (1,8%)	3 (2,7%)
– Nawrót choroby		1 (0,9%)
Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego anty-HER2	204 (93,2%)	99 (90,0%)
Zakończenie anty-HER2		(0,0%)
– Cięża	1 (0,5%)	(0,0%)
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	(0,0%)
– Nawrót choroby	4 (1,8%)	4 (3,6%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	PEONY	
	P+T+CTH	PBO+T+CTH
– Decyzja lekarza		1 (0,9%)
Ukończenie leczenia adjuwantowego anty-HER2	198 (90,4%)	94 (85,5%)
Rozpoczęcie okresu obserwacji po ukończeniu leczenia	208 (95,0%)	104 (94,5%)
Osoby pozostające przy życiu w trakcie FU	175 (79,9%)	82 (74,5%)
Zakończenie badania	33 (15,1%)	22 (20,0%)
– Zgon	11 (5,0%)	11 (10,0%)
– Utrata z obserwacji	9 (4,1%)	4 (3,6%)
– Decyzja pacjenta	13 (5,9%)	3 (2,7%)
– Brak <i>compliance</i>		1 (0,9%)
– inne		3 (2,7%)
Analiza skuteczności leczenia adjuwantowego	219 (100,0%)	110 (100,0%)
– wyniki w podgrupie cN+	160 (73,1%)	88 (80,0%)
Analiza bezpieczeństwa	218 (99,5%)	110 (100,0%)

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu PEONY przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 48. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu PEONY według narzędzia RoB2.

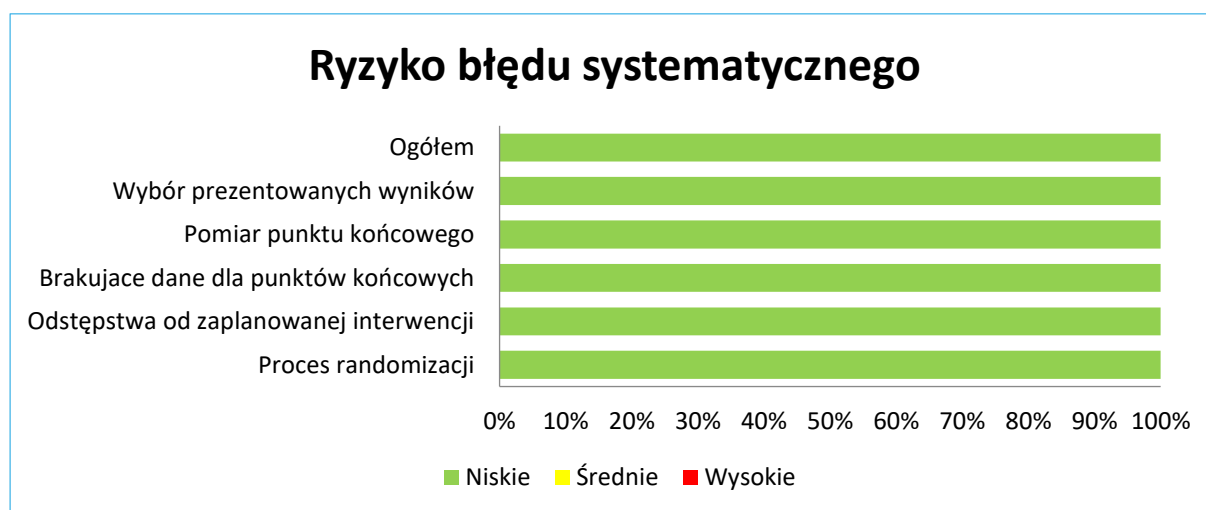
Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PEONY	EFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	DFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu PEONY randomizacja przeprowadzana była komputerowo w blokach permutacyjnych, w stosunku 2:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu IxRS. W procesie randomizacji uwzględniono czynniki stratyfikacji będące najważniejszymi czynnikami prognostycznymi – stadium kliniczne oraz status receptorów hormonalnych. Z uwagi na losową sekwencję alokacji pacjentów, utajnienie jej do czasu przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji oraz dobrze zbalansowane charakterystyki wyjściowe obu grup ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie.

Badanie było podwójnie zaślepienie; zaślepieniu podlegały pacjentki, badacze, a także osoby oceniające wyniki. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwa wśród chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku lub placebo – zmodyfikowana populacja ITT (mITT). W związku z tym ryzyko związane z odstępstwami od zaplanowanych interwencji również było niskie.

Niskie ryzyko błędu przypisano także domenom brakujących danych (wysoka kompletność obserwacji), pomiaru wyniku (podwójne zaślepienie dla oceny EFS, DFS, OS i bezpieczeństwa) oraz wyboru raportowanych wyników (zgodność z protokołem). Metodę pomiaru określono w każdym przypadku jako odpowiednią. Nie stwierdzono, żeby dane dotyczące poszczególnych punktów końcowych były przedstawione preferencyjnie. Ponadto analizowano je zgodnie z udostępnionym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej. Tym samym ryzyko w pozostałych domenach narzędzia RoB2, tj. wynikające z brakujących danych, wynikające z pomiaru punktu końcowego oraz wynikające z selekcji raportowanego wyniku, także oceniono jako niskie.

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



7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania PEONY kwalifikowano dorosłe pacjentki z wczesnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi o dodatniej ekspresji HER2, dotychczas nieleczone ogólnoustrojowo. U pacjentek wymagano obecności inwazyjnego raka piersi o rozmiarze guza pierwotnego >2 cm, spełniającego kryteria wczesnego stadium (T2-3, N0-1, M0) lub miejscowo zaawansowanego (T2-3, N2 lub N3, M0; T4, dowolne N,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

M0). Status raka HER2-dodatni musiał być potwierdzony w laboratorium wyznaczonym przez sponsora, według rygorystycznych kryteriów diagnostycznych: wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) w >10% komórek immunoreaktywnych lub amplifikacja genu HER2 (z ilorazem sygnałów HER2/CEP17 $\geq 2,0$) w badaniu hybrydyzacji *in situ* (ISH). Wymagano znajomości statusu receptorów hormonalnych (ER i PgR) w momencie kwalifikacji, które w procesie randomizacji stanowiły jeden z czynników stratyfikacji (drugim było stadium choroby).

Chore musiały mieć dobrym ogólnym stanem zdrowia (ocenionym na ≤ 1 w skali ECOG) i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA). Pacjentki musiały mieć prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wykonanych bezpośrednio przed randomizacją.

Dopuszczenie do udziału wymagało braku wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego lub radioterapii z jakiegokolwiek powodu, jak również braku cech choroby przerzutowej

Pacjentki w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego przed randomizacją i wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji niehormonalnej lub dwóch skutecznych metod barierowych przez czas trwania leczenia i w okresie kontrolnym po jego zakończeniu. Ciąża i laktacja stanowiły przeciwwskazania do udziału.

Kryteria wykluczenia były zaprojektowane tak, aby ograniczyć ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz zakłóceń interpretacyjnych. Wyłączano chore ze stadium IV choroby lub z rakiem zapalnym piersi. Nie kwalifikowano także osób z jakąkolwiek przebyłą ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową lub radioterapią w przeszłości, jak również z innym nowotworem z wyjątkiem raka szyjki macicy *in situ* lub nieczerniakowego raka skóry. Z udziału wykluczano pacjentki leczone równolegle w innym badaniu klinicznym, po niedawnym dużym zabiegu chirurgicznym niezwiązanym z rakiem piersi (w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub w trakcie rekonwalescencji), a także z istotnymi chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca, w tym z udokumentowaną niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową (LVEF $\leq 50\%$ w spoczynku), ciężkimi i niestabilnymi arytmiami, dławicą piersiową wymagającą leczenia, istotną wadą zastawkową, cechami przebytego zawału pełnościennego w EKG czy źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Czynnikiem wykluczającym była również nadwrażliwość na składniki leków stosowanych w badaniu.

Szczegółowe kryteria selekcji przyjęte w badaniu PEONY zamieszczono w poniższej tabeli.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 49. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania PEONY.

PEONY [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	▪ Podpisany formularz świadomej zgody ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wczesny rak piersi spełniający następujące kryteria: – Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi o rozmiarze guza pierwotnego >2 cm (według standardowej lokalnej techniki oceny) – Stadium w momencie zgłoszenia: wczesne stadium (T2-3, N0-1, M0) lub miejscowo zaawansowane (T2-3, N2 lub N3, M0; T4, dowolne N, M0) ▪ HER2-dodatni rak piersi potwierdzony przez wyznaczone przez sponsora laboratorium centralne, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) w $>10\%$ komórek immunoreaktywnych lub amplifikacja genu HER2 (stosunek sygnałów genu HER2 do sygnałów centromeru 17 $\geq 2,0$) w badaniu hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) ▪ Znany status receptorów hormonalnych (receptor estrogenowy [ER] i receptor progesteronowy [PgR]) ▪ Stan sprawności według skali ECOG ≤ 1 ▪ Ukończenie wszystkich niezbędnych podstawowych badań laboratoryjnych i radiologicznych przed randomizacją ▪ LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA ▪ W przypadku kobiet, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki) lub nie są bezpłodne chirurgicznie: zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie jednej wysoce skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji (lub dwóch skutecznych metod niehormonalnych) w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku ▪ W przypadku mężczyzn: zgoda na stosowanie rzetelnych i skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku ▪ Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza
Kryteria wykluczenia	▪ Rak piersi przerzutowy (stadium IV) ▪ Zapalny rak piersi ▪ Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub radioterapia z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego ▪ Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka płaskonabłonkowego lub podstawnkomórkowego skóry ▪ Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe w innym badaniu klinicznym, w tym hormonoterapia, leczenie bisfosfonianami lub immunoterapia ▪ Poważny zabieg chirurgiczny niezwiązany z rakiem piersi w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub taki, po którym pacjent nie powrócił w pełni do zdrowia ▪ Poważna choroba serca lub stan medyczny, w tym między innymi: – Udokumentowana w wywiadzie niewydolność serca lub dysfunkcja skurczowa (LVEF $< 50\%$) – Niekontrolowana arytmia wysokiego ryzyka (np. tachykardia przedsionkowa > 100 uderzeń/min w spoczynku, istotna arytmia komorowa lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia) – Dławica piersiowa wymagająca leczenia farmakologicznego – Klinicznie istotna choroba zastawkowa serca – Cechy zawału pełnościennego w EKG – Żle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >180 mmHg i/lub rozkurczowe >100 mmHg) ▪ Inne współistniejące poważne choroby, które mogą zakłócać planowane leczenie, w tym ciężkie schorzenia płuc ▪ Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych bezpośrednio przed randomizacją – Całkowita bilirubina $>1,5 \times \text{GGN}$ lub w przypadku znanego zespołu Gilberta całkowita bilirubina $>2 \times \text{GGN}$ – AST i/lub ALT $>1,25 \times \text{GGN}$ – ALP $>2,5 \times \text{GGN}$ – Kreatynina w surowicy $>1,5 \times \text{GGN}$

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY
[na podstawie protokołu badania]

- Białe krwinki <2500 komórek/ μ l
- Neutrofile <1500 komórek/ μ l
- Płytki krwi <100000 komórek/ μ l
- Nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych, którykolwiek ze składników lub substancji pomocniczych tych leków lub alkohol benzylowy
- Cięża lub laktacja

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Populacja włączona do badania PEONY składała się z 329 kobiet z Azji, z których 219 przydzielono do grupy otrzymującej pertuzumab (P+T+CTH), a 110 do grupy otrzymującej placebo (PBO+T+CTH). Mediana wieku uczestniczek wynosiła 49 lat w obu ramionach badania, a zakres wieku wahał się od 24 do 72 lat. Większość kobiet włączonych do badania znajdowała się w grupie wiekowej od 50 do 64 lat (43,8% w ramieniu badanym i 40,0% w ramieniu kontrolnym) oraz od 40 do 49 lat (odpowiednio 34,2% i 36,4%). Około 60% uczestniczek w obu grupach badawczych była w okresie przedmenopauzalnym (60,3% pacjentek w grupie z pertuzumabem oraz 59,1% w grupie z placebo). Zdecydowana większość badanej populacji pochodziła z Chin kontynentalnych (około 80% w obu grupach), podczas gdy mniejszy odsetek stanowiły pacjentki z Tajwanu (odpowiednio 8,2% i 11,8%) oraz innych regionów (11,9% i 10,0%). Pod względem wyjściowego stanu sprawności populacja charakteryzowała się bardzo dobrym statusem ogólnym – około 90% badanych (90,4% w grupie pertuzumabu i 88,2% w grupie placebo) miało wskaźnik sprawności równy 0 w skali ECOG, a u pozostałych chorych odnotowano wynik równy 1.

Większość populacji stanowiły pacjentki we wczesnym stadium raka piersi (69,4% w ramieniu badanym i 70,0% w ramieniu kontrolnym), podczas gdy około 30% chorych miało nowotwór klasyfikowany jako miejscowo zaawansowany. Zdecydowanie najczęściej obserwowanym histologicznym typem nowotworu był rak przewodowy, zdiagnozowany u 92,7% chorych leczonych pertuzumabem oraz u 93,6% pacjentek w grupie placebo. Ocena zaawansowania miejscowego na podstawie wielkości guza pierwotnego wykazała, że większość pacjentek kwalifikowała się do stadium T2 (70,8% w grupie pertuzumabu oraz 64,5% w grupie placebo). Guzy o wielkości odpowiadającej kategorii T3 stwierdzono odpowiednio u 20,5% i 26,4% chorych, a najbardziej zaawansowane miejscowo zmiany typu T4 zidentyfikowano u 8,7% i 9,1% chorych. Wyjściowy status regionalnych węzłów chłonnych był dodatni (potwierdzający

obecność przerzutów, cN+) u przeważającej części populacji – dotyczyło to 73,1% pacjentek w ramieniu pertuzumabu oraz 80,9% pacjentek otrzymujących placebo.

U wszystkich uczestniczek zdiagnozowano raka piersi z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2, przy czym w ocenie immunohistochemicznej (IHC) najwyższy stopień ekspresji (wynik 3+) odnotowano u 69,4% chorych z grupy pertuzumabu i 80,0% z grupy placebo. Z kolei wyjściowym wynikiem IHC 2+ charakteryzowało się 29,7% badanych w ramieniu aktywnym i 20,0% w ramieniu kontrolnym, a odsetek pacjentek z wynikiem IHC 1+ był marginalny (0,9% w grupie pertuzumabu, brak w grupie placebo). Status receptorów hormonalnych był zrównoważony pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi – u nieco ponad połowy chorych (52,1% w ramieniu badanym i 50,9% w ramieniu kontrolnym) zdiagnozowano nowotwory z dodatnim statusem receptora estrogenowego i/lub progesteronowego (ER+ i/lub PgR+). Pozostała część włączonej populacji (odpowiednio 47,9% i 49,1%) charakteryzowała się wyjściowo ujemnym statusem obu tych receptorów hormonalnych (ER- i PgR-).

Patologiczną odpowiedź całkowitą po leczeniu neoadjuwantowym uzyskało istotnie więcej chorych w grupie P+T+CTH niż PBO+T+CTH, odpowiednio 39,3% vs 21,8%. Odsetki operacji oszczędzających piersi były podobne w grupie otrzymującej pertuzumab i placebo (26,0% w porównaniu z 31,8%), pełną mastektomię wykonano u ponad 60% pacjentek (67,6% vs 63,6%). Podobną tendencję zaobserwowano również w przypadku odsetków biopsji węzłów wartowniczych (15,5% w porównaniu z 15,5%), natomiast wycięcie węzłów chłonnych pachowych nastąpiło u niemalże 80% chorych (78,1% vs 80,0%).

Leczenie adjuwantowe po operacji otrzymało ponad 90% badanych – 95,0% vs 93,6% przystąpiło do leczenia adjuwantowego chemioterapią FEC, a 93,2% vs 90,0% rozpoczęło leczenia adjuwantowe anty-HER2.

Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami. Zaprezentowano je w tabeli poniżej.

Tabela 50. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania PEONY.

Parametr		P+T+CTH N=219	PBO+T+CTH N=110
Charakterystyka populacji przed randomizacją			
Wiek [lata]	mediana (zakres)	49 (24-72)	49 (27-70)
Grupa wiekowa	<40 lat	40 (18,3%)	18 (16,4%)
	40-49 lat	75 (34,2%)	40 (36,4%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr		P+T+CTH N=219	PBO+T+CTH N=110
	50-64 lat	96 (43,8%)	44 (40,0%)
	≥65 lat	8 (3,7%)	8 (7,3%)
Rasa	Azjatycka	219 (100%)	110 (100%)
Region	Chiny kontynentalne	175 (79,9%)	86 (78,2%)
	Tajwan	18 (8,2%)	13 (11,8%)
	Inne	26 (11,9%)	11 (10,0%)
Status ECOG	0	198 (90,4%)	97 (88,2%)
	1	21 (9,6%)	13 (11,8%)
Status receptorów hormonal- nych	ER i PgR-	105 (47,9%)	54 (49,1%)
	ER i/lub PgR+	114 (52,1%)	56 (50,9%)
Status menopauzalny	przed menopauzą	132 (60,3%)	65 (59,1%)
	po menopauzie	87 (39,7%)	45 (40,9%)
Stadium choroby	Wczesny	152 (69,4%)	77 (70,0%)
	Miejscowo zaawansowany	67 (30,6%)	33 (30,0%)
Stopień zaawansowania guza	T2	155 (70,8%)	71 (64,5%)
	T3	45 (20,5%)	29 (26,4%)
	T4	19 (8,7%)	10 (9,1%)
Status węzłów chłonnych	Dodatni (N+)	160 (73,1%)	89 (80,9%)
	Ujemny (N-)	59 (26,9%)	21 (19,1%)
Podtyp histologiczny	Przewodowy	203 (92,7%)	103 (93,6%)
	Zrazikowy	4 (1,8%)	1 (0,9%)
	Podtyp <i>comedo</i>	0	1 (0,9%)
	Inny/ <i>comedo</i>	15 (6,8%)	8 (7,3%)
Wynik IHC HER2	1+	2 (0,9%)	0
	2+	65 (29,7%)	22 (20,0%)
	3+	152 (69,4%)	88 (80,0%)
Charakterystyka populacji przed operacją			
Operacja piersi	Operacja oszczędzająca pierś	57 (26,0%)	35 (31,8%)
	Mastektomia	148 (67,6%)	70 (63,6%)
	Inne	5 (2,3%)	0
Operacja węzłów chłonnych pachowych	Biopsja węzła wartowniczego	34 (15,5%)	17 (15,5%)
	Wycięcie węzłów chłonnych pachowych	171 (78,1%)	88 (80,0%)
	Inne	5 (2,3%)	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr		P+T+CTH N=219	PBO+T+CTH N=110
Leczenie adjuwantowe FEC	Tak	208 (95,0%)	103 (93,6%)
Leczenie adjuwantowe anty-HER2	Tak	204 (93,2%)	99 (90,0%)
Radioterapia	Tak	154 (70,3%)	79 (71,8%)
Uzyskanie tpCR	Populacja ogólna	86 (39,3%)^	24 (21,8%)^
	cN+	55/160 (34,4%*)	16/89 (18,0%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ istotnie statycznie więcej chorych w grupie P+T+CTH uzyskało tpCR.

7.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Ocena wiarygodności zewnętrznej, badania PEONY z wnioskowanym programem lekowym (PL), wskazuje na wysoki stopień zgodności, co pozwala na bezpieczną ekstrapolację wyników skuteczności i bezpieczeństwa na polską praktykę kliniczną. Zarówno w PL jak i badaniu kwalifikacji podlegają pacjentki z potwierdzonym histopatologicznie inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym stadium. Chore musiały mieć udokumentowaną nadekspresję receptora HER2, zdefiniowaną jako wynik 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu ISH.

Jedyna częściowa niezgodność pomiędzy kryteriami PL a kryteriami selekcji do badania PEONY dotyczyła kwestii stopnia zaawansowania choroby i statusu odpowiedzi patologicznej. Badanie obejmowało szerszą populację pacjentek niż populacja docelowa opisana w programie lekowym. Wnioskowany program lekowy w etapie leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) kieruje terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem do chorych z pierwotnie dodatnim statusem węzłów chłonnych (cN+), u których w wyniku leczenia neoadjuwantowego uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR). Do badania PEONY rekrutowano natomiast chore z wczesnym i miejscowo zaawansowanym rakiem piersi bez względu na obecność przerzutów do węzłów chłonnych, a po operacji kontynuowano terapię adjuwantową anty-HER2 niezależnie od faktu uzyskania lub braku tpCR (randomizacja na etapie przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego). Należy jednak podkreślić, że populacja pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (cN+) stanowiła główną podgrupę, obejmując aż 73,1% chorych w ramieniu pertuzumabu i wyniki oceny skuteczności klinicznej w tej podgrupie została zaprezentowana dla większości punktów końcowych (z wyjątkiem OS).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Protokół badania zakładał konieczność poddania się przez pacjentki zabiegowi chirurgicznemu o założeniu radykalnym w postaci mastektomii lub zabiegu oszczędzającego pierś, z odpowiednim opracowaniem dołów pachowych (biopsja węzła wartowniczego lub limfadenektomia), co pokrywa się z wymaganiami programu Lekowego.

Ze względu na bezpieczeństwo kardiologiczne, zarówno w badaniu jak i PL kwalifikowano wyłącznie pacjentki z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) wynoszącą co najmniej 55%. Ponadto w zakresie wykluczania istotnych i niekontrolowanych chorób współistniejących, ciąży, okresu karmienia piersią, jak również zadowalającego stanu ogólnego sprawności ocenianego na poziomie 0-1 w skali ECOG wykazano pełną zgodność kryteriów kwalifikacji do badania PEONY z wymaganiami PL.

Również w przypadku długości planowanego czasu leczenia stwierdzono zbieżność pomiędzy kryteriami PL a badaniem PEONY. W badaniu całkowity czas terapii z wykorzystaniem pertuzumabu wynosił łącznie do 17 cykli podawanych co trzy tygodnie, co odpowiada kryteriom PL dopuszczającym maksymalnie 12 miesięcy terapii lub 18 cykli leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu PEONY uwzględnionym w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 51. Wiarygodność zewnętrzna, badania PEONY.

Kryteria w programie lekowym	Kryteria włączenia do badania PEONY
Kryteria kwalifikacji	
Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią <i>(jeśli nie była stosowana przed operacją)</i>	Badanie PEONY oceniało terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w fazie neoadjuwantowej, a następnie podawanie pertuzumabu z trastuzumabem w fazie adjuwantowej po wcześniejszej chemioterapii pooperacyjnej FEC.
<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:</u>	<u>Kryteria kwalifikacji do badania PEONY:</u>
1. potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;	Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi o rozmiarze guza pierwotnego >2 cm
2. udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);	HER2-dodatni rak piersi potwierdzony przez wyznaczone laboratorium centralne, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu IHC w >10% komórek lub amplifikacja genu HER2 w badaniu ISH.
3. stopień zaawansowania:	Stadium w momencie włączenia:
a) w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego)	wczesne stadium (T2-3, N0-1, M0) lub miejscowo zaawansowane (T2-3, N2 lub N3, M0; T4, dowolne N, M0).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Kryteria w programie lekowym	Kryteria włączenia do badania PEONY
złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego): – w przypadku zastosowania systemowego leczenia przedoperacyjnego (w tym zawierającego terapię anty-HER2): jeśli obecny był przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych (cN+) oraz w materiale pooperacyjnym uzyskana jest całkowita odpowiedź patologiczna definiowana jako tpCR (ypT0/is N0) – w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) jeśli stwierdzona jest obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na podstawie badania pooperacyjnego (pN+)	Badanie włączało pacjentki niezależnie od początkowego statusu węzłów chłonnych (obecne podgrupy cN+ oraz cN-) oraz kontynuowało leczenie adjuwantowe niezależnie od faktu uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR).
4. przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a. amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub b. wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d)	Po leczeniu neoadjuwantowym pacjentki poddawano operacji (operacja oszczędzająca pierś lub mastektomia). Wykonywano również biopsję węzła wartowniczego lub wycięcie pachowych węzłów chłonnych. Radioterapię stosowano przy klinicznym wskazaniu.
5. wartość LVEF co najmniej 50%;	LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA.
6. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;	Wykluczano pacjentki z poważnymi chorobami serca (np. z udokumentowaną niewydolnością serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niestabilnymi arytmiami), ciężkimi schorzeniami płuc oraz z istotnie nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.
7. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	Stan sprawności według skali ECOG ≤ 1 .
8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;	Ciąża lub laktacja stanowiły kryterium wykluczenia.
9. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.	Wykluczano chore z innym nowotworem złośliwym w wywiadzie, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka płaskonabłonkowego lub podstawonabłonkowego skóry.
Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego): a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie albo b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.	Terapia adjuwantowa anty-HER2 obejmowała do 13 cykli, co w połączeniu z 4 cyklami neoadjuwantowymi dawało maksymalnie 17 cykli leczenia (ok. 1 roku) lub do wystąpienia nawrotu choroby czy nieakceptowalnej toksyczności.
Legenda:	
pełna zgodność	częściowa zgodność
brak zgodności	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

Pacjentki włączone do badania PEONY zostały w wyniku randomizacji włączone do ramienia eksperymentalnego (terapia pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia, P+T+CTH) lub kontrolnego (terapia placebo + trastuzumab + chemioterapia, PBO+T+CTH), w stosunku 2:1, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. W tak przydzielonych grupach kontynuowano dalsze etapy leczenia – zabieg operacyjny, a następnie leczenia adjuwantowe chemioterapia FEC i leczenia adjuwantowe anty-HER2.

W etapie leczenia neoadjuwantowego, trwającej cztery cykle podawane co trzy tygodnie, wszystkie chore otrzymywały dożylnie trastuzumab oraz docetaksel. Trastuzumab stosowano w dawce nasycającej wynoszącej 8 mg/kg masy ciała w pierwszym cyklu, a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg w kolejnych cyklach, natomiast docetaksel podawano w stałej dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. W zależności od przydziału do grupy, terapię tę uzupełniano dożylnym wlewem pertuzumabu w dawce nasycającej 840 mg i podtrzymującej 420 mg lub analogicznie podawanym placebo.

Po zakończeniu czterech cykli terapii przedoperacyjnej pacjentki kwalifikujące się do zabiegu poddawano leczeniu chirurgicznemu. Następnie, w fazie leczenia adjuwantowego, wszystkie badane otrzymywały 3 cykle chemioterapii opartej na schemacie FEC (długość cyklu 21 dni). Schemat ten obejmował dożylne podanie 5-fluorouracylu w dawce 500-600 mg/m², epirubicyny w dawce 90-120 mg/m² oraz cyklofosfamid w dawce 500-600 mg/m².

Po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej pacjentki kontynuowały leczenie celowane anty-HER2 ściśle według pierwotnego przydziału do grup. Na tym etapie leczenia adjuwantowego podawano trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem lub odpowiednio z placebo, również w cyklach 3-tygodniowych. Terapia ukierunkowana molekularnie była prowadzona do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przez łączny czas do jednego roku, co odpowiadało maksymalnie 13 cyklom leczenia pooperacyjnego i łącznie 17 cyklom w całym badaniu. Dodatkowo, u chorych z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, po zakończeniu schematu FEC rozpoczynano hormonoterapię z zamiarem jej kontynuacji przez co najmniej 5 lat, a w przypadku wskazań klinicznych stosowano również uzupełniającą radioterapię.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanych w badaniu PEONY, wraz z informacjami o modyfikacjach leczenia, a także dozwolonych i zabronionych terapiach dodatkowych.

Tabela 52. Opis interwencji stosowanych w badaniu PEONY.

PEONY	
	PBO+T+CTH
Randomizacja	2:1
Terapia neoadjuwantowa	4 cykle
	P+T+CTH - Pertuzumab (P) – produkt Perjeta, IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 840 mg (<i>loading dose</i>), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w - Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w - Docetaksel, IV, dawka 75 mg/m² pc. q3w PBO+T+CTH - Placebo (PBO) q3w, IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu - Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w - Docetaksel, dawka 75 mg/m² pc. q3w
Operacja	- operacja oszczędzająca piersć - mastektomia - inne
Terapia adjuwantowa	CTH, 3 cykle (cykle 5-7) (standardowy schemat chemioterapii) Cykl 5 powinien zostać rozpoczęty w okresie do 2 tygodni po operacji. FEC: fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid, IV, q3w 5-fluorouracyl, dawka 500-600 mg/m² pc. - Epirubicyna, dawka 90-120 mg/m² pc. - Cyklofosfamid, dawka 500-600 mg/m² pc. FEC: fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid, IV, q3w 5-fluorouracyl, dawka 500-600 mg/m² pc. - Epirubicyna, dawka 90-120 mg/m² pc. - Cyklofosfamid, dawka 500-600 mg/m² pc.
Terapia adjuwantowa	anty-HER2, 13 cykli Pertuzumab (P), IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 840 mg (<i>loading dose</i>), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w Trastuzumab (T), IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc. q3w Placebo (PBO) q3w, IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu Trastuzumab (T), IV, w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w - do wystąpienia nawrotu choroby w ocenie lekarza lub nieakceptowalnej toksyczności, 1 roku - u pacjentów z ER+ i/lub PgR+ leczenie hormonalne rozpoczynano na końcu chemioterapii FEC; zaplanowano ≥5 lat leczenia - radioterapia stosowana przy klinicznym wskazaniu na końcu chemioterapii FEC

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY	
	P+T+CTH PBO+T+CTH
Obserwacja po zakończeniu leczenia (FU)	- Po wizycie kończącej/przerwanej leczenie należy monitorować zdarzenia niepożądane. - Pacjenci będą monitorowani pod kątem przeżycia co 3 miesiące (lub co 28 dni) przez pierwszy rok, a następnie co 6 miesięcy (lub co 28 dni), aż do progresji lub nawrotu choroby albo do 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Modyfikacja dawkowania	Pertuzumab / Placebo i Trastuzumab: - Należy zmniejszyć przepływ wlewu lub go przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem (np. gorączka, dreszcze, ból głowy, zmęczenie, świąd, nudności, wymioty i biegunka). - Modyfikacje dawkowania są niedozwolone (z wyjątkiem trastuzumabu w sytuacji, gdy jest to konieczne ze względu na zmiany masy ciała). - Przerwanie lub zaprzestanie leczenia jest dozwolone z powodu toksyczności, w tym kardiotoxyczności. - Jeśli podanie pertuzumabu/placebo lub trastuzumabu musi zostać opóźnione o dzień lub dłużej, wszystkie leki badane należy opóźnić o ten sam okres. Jeśli podawanie pertuzumabu/placebo lub trastuzumabu zostanie wstrzymane na więcej niż 2 cykle lub konieczne będzie jego trwałe przerwanie, pacjent zostanie wycofany ze wszystkich leków badanych. - Jeśli pacjent pominie dawkę pertuzumabu/placebo lub trastuzumabu w dowolnym cyklu, a odstęp między dawkami wynosi 6 tygodni, pacjent powinien otrzymać dawkę nasycającą [840 mg pertuzumabu/placebo lub 8 mg/kg trastuzumabu]. Kolejne dawki pertuzumabu/placebo 420 mg lub trastuzumabu 6 mg/kg będą podawane co 3 tygodnie, począwszy od 3 tygodni po dawce nasycającej. Docetaksel - W przypadku wystąpienia mniej poważnych objawów, takich jak zaczerwienienie lub miejscowe reakcje skórne, wlew można zmniejszyć. - U pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości, należy przerwać udział w badaniu. - Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania docetakselu oraz przerwania lub przerwania leczenia z powodu toksyczności znajdują się w Protokole. - Jeśli podanie docetakselu musi zostać opóźnione o dzień lub dłużej, podanie wszystkich leków w ramach badania należy opóźnić o ten sam okres. Jeśli podawanie docetakselu zostanie wstrzymane na więcej niż 2 cykle lub konieczne będzie jego trwałe przerwanie, pacjent zostanie odstawiony od wszystkich leków w ramach badania. FEC Chemioterapia - W przypadku chemioterapii FEC dopuszcza się modyfikację dawkowania oraz przerwanie lub zaprzestanie leczenia zgodnie ze wskazaniami zawartymi w odpowiedniej lokalnej ulotce dla każdego środka. Postępowanie prowadzone zgodnie z lokalną praktyką.
Premedykacja	- Pacjentom, u których wystąpią objawy związane z wlewem pertuzumabu/placebo lub trastuzumabu w trakcie lub po infuzji, można podać leki przeciwbólowe i przeciwhistaminowe przed kolejnymi infuzjami. - Przed wlewem docetakselu, jeśli nie ma przeciwwskazań, można podać premedykację doustnym kortykosteroidem, takim jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (można podzielić na dwie dawki po 8 mg na dobę) w dniu -1., 1. i 2. Podobnie, profilaktycznie można zastosować czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w celu zmniejszenia ryzyka toksyczności hematologicznej.
Leczenie towarzyszące	Terapia skojarzona obejmuje wszelkie leki (np. leki na receptę, leki dostępne bez recepty, leki ziołowe lub homeopatyczne, suplementy diety) lub terapię stosowaną przez pacjenta w dowolnym momencie od 7 dni przed randomizacją do wizyty

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY	
P+T+CTH	PBO+T+CTH
	kończącej/zakończenia leczenia. Wszystkie przyjmowane leki należy zgłosić badaczowi i odnotować w elektronicznym formularzu zgłoszenia przypadku (eCRF) dotyczącym leków skojarzonych. Każdy zabieg terapeutyczny lub chirurgiczny nieobjęty protokołem, który ma miejsce w okresie badania, jest również uznawany za terapię skojarzoną i również musi zostać odnotowany. Informacje dotyczące przyjmowanych leków i terapii skojarzonych powinny obejmować datę, przyczynę, opis leku, terapii lub procedury oraz wszelkie towarzyszące objawy kliniczne. Należy zwrócić szczególną uwagę na zgłaszanie wszelkich leków stosowanych w leczeniu podejrzenia lub potwierdzenia incydentu sercowego, w tym bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).
	- Wszystkie leki przyjmowane przez pacjentkę z powodu chorób współistniejących powinny być kontynuowane w okresie leczenia w badaniu. Wszelkie leki niezbędne do leczenia wspomagającego pacjentkę mogą być stosowane według uznania badacza. - Dopuszczalne metody antykoncepcji muszą być stosowane, gdy pacjentka nie jest poddana sterylizacji chirurgicznej lub nie spełnia definicji pacjentki po menopauzie. W trakcie badania dozwolone są następujące metody leczenia: - W przypadku pacjentów z guzami ER i/lub PgR dodatnimi: leki hormonalne (tamoksyfenu lub inhibitor aromatazy dla pacjentek po menopauzie; tamoksyfenu z supresją jajników lub bez niej dla pacjentek przed menopauzą), które należy rozpocząć po zakończeniu chemioterapii FEC i stosować przez co najmniej 5 lat; - Radioterapia (podawana zgodnie ze wskazaniami klinicznymi po zakończeniu chemioterapii FEC); - Antagoniści receptorów H1 i H2 (np. difenhydramina, cymetydyna); - Leki sercowo-naczyniowe: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, blokery receptora E, blokery kanałów wapniowych i leki moczopędne w leczeniu nadciśnienia tętniczego z celem obniżenia ciśnienia krwi do <140/90 mmHg; - blokery receptora E, blokery kanałów wapniowych i digoksyna w celu kontroli częstości akcji serca; inhibitory agregacji trombocytów;
Terapia dozwolona	- Leki przeciwbólowe/przeciwzapalne (np. paracetamol/acetaminofen, meperydyna, opioidy); - Krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów w leczeniu lub zapobieganiu reakcjom alergicznym lub infuzyjnym; - Leki przeciwwymiotne (np. zatwierdzone profilaktycznie antagoniści serotoniny, benzodiazepiny, ondansetron); - Leki stosowane w leczeniu biegunki (np. loperamid); - Czynniki stymulujące kolonie (np. G-CSF); - Suplementy witamin i minerałów; - Bifosfoniany (stosowane zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem i/lub krajowymi wytycznymi leczenia); Wszystkie leki przyjmowane jednocześnie należy zgłaszać podczas wizyty kończącej/przerywającej leczenie. Następnie należy zgłaszać wyłącznie leki i terapie, które podlegają raportowaniu długoterminowemu, w tym: - Leczenie raka piersi (np. hormonoterapia); - Leczenie przeciwnowotworowe w przypadku nawrotu choroby; - Terapia bifosfonianami lub denosumabem; - Leki stosowane w leczeniu poważnych zdarzeń niepożądanych, które podlegają raportowaniu długoterminowemu

PEONY	
	PBO+T+CTH
	Stosowanie następujących terapii jest zabronione w okresie leczenia w badaniu:
Terapia zabroniona	• Terapie przeciwnowotworowe inne niż te stosowane w tym badaniu, w tym chemioterapia cytotoksyczna, radioterapia (z wyjątkiem radioterapii adjuwantowej w raku piersi po zakończeniu chemioterapii), immunoterapia i biologiczna terapia przeciwnowotworowa; • Wszelkie ukierunkowane leczenie przeciwnowotworowe (np. lapatynib, neratynib); • Wysokie dawki kortykosteroidów ogólnoustrojowych, zdefiniowane jako >20 mg deksametazonu dziennie (lub równoważnej dawki) przez >7 kolejnych dni; • Wszelkie leki będące w fazie badań, z wyjątkiem tych stosowanych w tym badaniu; Stosowanie leków ziołowych rozpoczęte w trakcie badania. Stosowanie leków ziołowych rozpoczęte przed włączeniem do badania i kontynuowane w trakcie badania jest dozwolone i musi zostać zgłoszone w odpowiednim eCRF; • Wszelkie doustne, wstrzykiwane lub implantowane hormonalne metody antykoncepcji
Zakończenie udziału w badaniu	• Badacz ma prawo przerwać udział pacjenta w badaniu lub wycofać go z badania w dowolnym momencie. • Pacjenci mają prawo dobrowolnie przerwać udział w badaniu lub wycofać się z badania w dowolnym momencie i z dowolnego powodu. Powody przerywania udziału pacjenta w badaniu lub wycofania się z badania mogą obejmować między innymi: • Wycofanie zgody przez pacjenta w dowolnym momencie; • Każdy stan chorobowy, który badacz lub sponsor uzna za mogący zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, jeśli będzie on kontynuował udział w badaniu; • Badacz lub sponsor uzna, że leży to w najlepszym interesie pacjenta
Zakończenie leczenia	• Pacjenci muszą przerwać udział w badaniu, jeśli wycofają zgodę lub wystąpi którykolwiek z poniższych objawów: • Cięża; • Progresja choroby (w leczeniu neoadjuwantowym) lub nawrót choroby (w leczeniu adjuwantowym); • Objawowa niewydolność serca (LVSD) w dowolnym momencie badania; • Trzykrotne okresowe opóźnienia w podaniu dawki z powodu bezobjawowego spadku LVEF; • Wstrzymanie podawania badanego leczenia na dłużej niż dwa cykle; • Współistniejąca choroba niezwiązana z nowotworem, która uniemożliwia kontynuację terapii zgodnej z protokołem lub obserwację; • Poważne naruszenie protokołu, które może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, zgodnie ze stanowiskiem Sponsora; • Powtarzające się nieprzestrzeganie przez pacjenta wymogów protokołu; • Zmiany stanu pacjenta lub toksyczności związanej z badanym leczeniem, które zdaniem badacza mogłyby zagrozić jego dobru. • Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwaliby leczenie badane, zostaną poproszeni o powrót do kliniki na wizytę w celu zakończenia/przerywania leczenia i mogą zostać poddani badaniom kontrolnym. • Główny powód przedwczesnego przerywania leczenia badanego należy udokumentować w odpowiedniej karcie eCRF. • Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwaliby leczenie, nie zostaną zastąpieni.

PEONY	
	PBO+T+CTH
	PBO+T+CTH
Wycofanie z badania	- Należy dołożyć wszelkich starań, aby uzyskać informacje o pacjentach, którzy wycofali się z badania. - Główny powód wycofania się z badania powinien zostać udokumentowany w odpowiedniej karcie eCRF. - Pacjenci nie będą obserwowani z żadnego powodu po wycofaniu zgody. - Pacjenci, którzy wycofają się z badania, nie zostaną zastąpieni.
Zakończenie badania / wycofanie ośrodka	- Sponsor ma prawo zakończyć badanie w dowolnym momencie. Przyczyny zakończenia badania mogą obejmować między innymi: - Częstość występowania lub nasilenie zdarzeń niepożądanych w tym lub innych badaniach wskazuje na potencjalne zagrożenie dla zdrowia pacjentów; - Rekrutacja pacjentów jest niezadowalająca. - Sponsor powiadomi badacza, jeśli badanie zostanie wstrzymane lub jeśli Sponsor zdecyduje się przerwać badanie lub program rozwoju. - Sponsor ma prawo zmienić ośrodek w dowolnym momencie. Przyczyny zastąpienia ośrodka mogą obejmować między innymi: - Nadmiernie powolna rekrutacja; - Słabe przestrzeganie protokołu; - Niedokładne lub niekompletne rejestrowanie danych; - Nieprzestrzeganie wytycznych ICH dotyczących Dobrej Praktyki Klinicznej.

7.3.1 Ekspozycja na leczenie

Ogółem zastosowane leczenie w badaniu PEONY było bardzo zgodne z leczeniem zaplanowanym. Średni czas trwania leczenia neoadjuwantowego wynosił 12,0 tygodni zarówno w ramieniu pertuzumabu, jak i placebo. Odpowiada to średnio 3,9-4,0 cyklom leków biologicznych oraz docetakselu, przy czym ponad 98% chorych zrealizowało pełne 4 cykle. Modyfikacje wlewów były incydentalne: brak modyfikacji odnotowano u 96,8% chorych w ramieniu pertuzumabu (100% w ramieniu placebo), a modyfikacje z powodu AEs były rzadkie (2,8% w ramieniu pertuzumabu). Podobne obserwacje dotyczyły ekspozycji na trastuzumab – podobne odsetki chorych zrealizowały pełne 4 cykle, a 97,2% i 99,1% chorych nie miało żadnych modyfikacji wlewu w grupach pertuzumabu i placebo. Modyfikacje dawki docetakselu były nieliczne: większość pacjentek nie wymagała redukcji (ok. 95% w ramieniu pertuzumabu i ok. 99% w ramieniu placebo), a modyfikacje z powodu AEs dotyczyły jednostkowego odsetka chorych.

W adjuwancie, po operacji i po zakończeniu FEC, chorym podawano kolejne 13 cykli terapii anty-HER2 q3w, co w praktyce przekładało się na okres leczenia przeciwciałami trwający około 39 tygodni. Średnia liczba cykli anty-HER2 w tym okresie wynosiła 12,9 i 12,6 w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH, zarówno

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

dla pertuzumabu, jak i trastuzumabu; a odsetek chorych, które zrealizowały pełne 13 cykli, przekraczał 91% w każdym z ramion. Modyfikacje wlewów były rzadkie (ponad 96% chorych w przypadku pertuzumabu/placebo i ponad 94% w przypadku trastuzumabu nie miało żadnej modyfikacji wlewu) i w zdecydowanej większości niezwiązane z AEs (ponad 96% w przypadku pertuzumabu/placebo i ponad 95% w przypadku trastuzumabu, w obu grupach). Ekspozycja na FEC była również zgodna z protokołem – średnia liczba cykli FEC wynosiła 3,0, a modyfikacje dawek poszczególnych leków były rzadkie i dotyczyły mniejszości chorych.

Ogółem, ekspozycja na leczenie w badaniu PEONY – zarówno w neoadjuwancie, jak i w adjuwancie – była wysoka i w dużym stopniu zgodna z protokołem. W fazie przedoperacyjnej niemal wszystkie pacjentki zrealizowały cztery cykle leczenia skojarzonego, z niewielką liczbą modyfikacji wlewów i rzadkimi redukcjami dawki docetakselu. W adjuwancie uzyskano planowany łączny czas terapii anty-HER2 około 1 roku i pełną liczbę 13 cykli u przeważającej większości chorych, a stosowanie FEC odpowiadało przewidzianym trzem cyklom.

Tabela 53. Ekspozycja na leczenie – etap neoadjuwantu i adjuwantu; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Shao 2020, Huang 2024).

Ekspozycja		Etap leczenia neoadjuwantowego		Etap leczenia adjuwantowego	
		P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	P+T+CTH, N=208	PBO+T+CTH, N=103
Pertuzumab/placebo				dla N=204	dla N=99
Czas leczenia [tyg.]	Średnia (SD)	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)	38,9 (2,4)	37,8 (6,2)
	Mediana (zakres)	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)	39,0 (15-43)	39,0 (3-42)
Liczba cykli	Średnia (SD)	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)	12,9 (0,8)	12,6 (2,0)
	Mediana (zakres)	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)	13,0 (5-13)	13,0 (1-13)
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	8 (3,8%)	5 (4,9%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	196 (94,2%)	94 (91,3%)
	3	0	1 (0,9%)	0	0
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)		
Skumulowana dawka [mg]	Średnia (SD)	2082,7 (16,9)	2084,9 (96,6)	5828,5 (320,1)	5693,3 (857,4)
	Mediana (zakres)	2100,0 (840-2520)	2100,0 (1260-2100)	5880,0 (2520-6300)	5880,0 (840-6300)
Liczba modyfikacji wlewu	0	211 (96,8%)	110 (100%)	202 (97,1%)	99 (96,1%)
	1	7 (3,2%)	0	2 (1,0%)	0
	2			0	0
	>2			0	0
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	0	212 (97,2%)	110 (100%)	202 (97,1%)	99 (96,1%)
	1	6 (2,8%)	0	2 (1,0%)	0
	2			0	0
	>2			0	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Ekspozycja		Etap leczenia neoadjuwantowego		Etap leczenia adjuwantowego	
		P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	P+T+CTH, N=208	PBO+T+CTH, N=103
Trastuzumab				dla N=204	dla N=99
Czas leczenia [tyg.]	<i>Średnia (SD)</i>	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)	38,9 (2,4)	37,8 (6,2)
	<i>Mediana (zakres)</i>	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)	39,0 (15-43)	39,0 (3-42)
Liczba cykli	<i>Średnia (SD)</i>	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)	12,9 (0,8)	12,6 (2,0)
	<i>Mediana (zakres)</i>	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)	13,0 (5-13)	13,0 (1-13)
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	6 (2,9%)	5 (4,9%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	198 (95,2%)	94 (91,3%)
	3	0	1 (0,9%)	0	0
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)		
Skumulowana dawka [mg]	<i>Średnia (SD)</i>	1577,2 (316,6)	1546,1 (258,6)	4847,8 (929,2)	4601,8 (1049,4)
	<i>Mediana (zakres)</i>	1534,0 (456-2694)	1526,2 (910-2450)	4720,0 (2016-7920)	4720,0 (382-6720)
Liczba modyfikacji wlewu	0	212 (97,2%)	109 (99,1%)	196 (94,2%)	98 (95,1%)
	1	6 (2,8%)	1 (0,9%)	8 (3,8%)	1 (1,0%)
			2	0	0
			>2	0	0
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	0	212 (97,2%)	109 (99,1%)	199 (95,7%)	98 (95,1%)
	1	6 (2,8%)	1 (0,9%)	5 (2,4%)	1 (1,0%)
			2	0	0
			>2	0	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Ekspozycja		Etap leczenia neoadjuwantowego			Etap leczenia adjuwantowego					
		P+T+CTH, N=218		PBO+T+CTH, N=110	P+T+CTH, N=208			PBO+T+CTH, N=103		
CTH		Docetaksel		5-fluorouracyl		epirubicyna	cyklofosfamid	5-fluorouracyl	epirubicyna	cyklofosfamid
				dla N=198		dla N=208		dla N=208		dla N=101
Czas leczenia [tyg.]	Średnia (SD)	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)		8,8 (1,4)	9,1 (0,8)	9,1 (0,8)	8,9 (1,3)	9,1 (0,8)	9,1 (0,8)
	Mediana (zakres)	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)		9,0 (3-13)	9,0 (3-13)	9,0 (3-13)	9,0 (3-11)	9,0 (3-11)	9,0 (3-11)
Liczba cykli	Średnia (SD)	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)		2,9 (0,4)	3,0 (0,2)	3,0 (0,2)	2,9 (0,4)	3,0 (0,2)	3,0 (0,2)
	Mediana (zakres)	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)		3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	1	7 (3,4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	4 (3,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2	9 (4,3%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)	3 (2,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
	3	0	1 (0,9%)	3	182 (87,5%)	205 (98,6%)	205 (98,6%)	94 (91,3%)	101 (98,1%)	101 (98,1%)
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)	>3	0	0	0	0	0	0
Skumulowana dawka [mg]	Średnia (SD)	479,2 (63,4)	476,1 (47,0)		2388,6 (454,9)	447,5 (53,5)	2522,1 (343,6)	2,384,7 (433,2)	438,8 (52,2)	2482,9 (328,1)
	Mediana (zakres)	480,0 (116-612)	476,0 (258-626)		2400,0 (612-3564)	450,0 (110-603)	2475,0 (612-3600)	2400,0 (850-3150)	442,0 (170-564)	2475,0 (850-3150)
Liczba modyfikacji wlewu	0	207 (95,0%)	109 (99,1%)	0	176 (84,6%)	182 (87,5%)	171 (82,2%)	96 (93,2%)	92 (89,3%)	92 (89,3%)
	1	10 (4,6%)	0	1	21 (10,1%)	23 (11,1%)	35 (16,8%)	2 (1,9%)	8 (7,8%)	5 (4,9%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2	1 (0,5%)	3 (1,4%)	2 (1,0%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)	5 (4,9%)
				>2	0	0	0	1 (1,0%)	0	1 (1,0%)
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	0	210 (96,3%)	109 (99,1%)	0	182 (87,5%)	189 (90,9%)	191 (91,8%)	98 (95,1%)	95 (92,2%)	98 (95,1%)
	1	8 (3,7%)	0	1	15 (7,2%)	17 (8,2%)	16 (7,7%)	3 (2,9%)	7 (6,8%)	5 (4,9%)
	2	0	1 (0,9%)	2	1 (0,5%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	1 (1,0%)	0
				>2	0	0	0	0	0	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

7.4 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności prowadzona była w populacji chorych poddanych randomizacji (ITT). Ocenę przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą (EFS) i przeżycie całkowite (OS) analizowano w populacji ITT, a przeżycie wolne od choroby (DFS) – w populacji chorych poddanych operacji.

Punkty końcowe EFS, DFS i OS stanowiły drugorzędową, długoterminową ocenę. Ich definicje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu PEONY.

Punkt końcowy	Definicja	Wyniki dostępne dla populacji
EFS	czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby przed operacją (wg kryteriów RECIST v 1.1, z wyłączeniem choroby <i>in situ</i> po stronie przeciwległej), nawrotu choroby po operacji (miejscowy, regionalny, odległy lub po stronie przeciwległej, drugi pierwotny rak inny niż piersi) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	ITT, cN+
DFS	czas od operacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby po operacji (lokalnego, regionalnego, odległego lub przeciwstronnego, drugiego pierwotnego nowotworu innego niż rak piersi) lub zgonu z dowolnej przyczyny	ITT, cN+
OS	czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	ITT

W kolejnych rozdziałach przedstawiono uzyskane wyniki, każdorazowo zaznaczając istotne statystycznie wyniki pogrubioną czcionką.

7.4.1 Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS, z ang. *event-free survival*) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby przed operacją (wg kryteriów RECIST v 1.1, z wyłączeniem choroby *in situ* po stronie przeciwległej), nawrotu choroby po operacji (miejscowy, regionalny, odległy lub po stronie przeciwległej, drugi pierwotny rak inny niż piersi) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Punkt ten oceniano już po operacji, na etapie leczenia adjuwantowego. Oprócz wyników w populacji ITT, dostępne również były wyniki dla chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+), jako wynik dla podgrupy do populacji ITT. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Analiza EFS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Punkt końcowy	P+T+CTH n/N (%)	PBO+T+CTH n/N (%)	HR (95% CI)
EFS, populacja ITT	32/219 (14,6%)	27/110 (24,5%)	0,53 (0,32; 0,89)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	P+T+CTH n/N (%)	PBO+T+CTH n/N (%)	HR (95% CI)
▪ 3-letnie EFS, % (95% CI)	88,9%	79,7%	Różnica = 9,2% (0,29; 18,1), p = 0,43
▪ 5-letnie EFS, % (95% CI)	84,8%	73,7%	Różnica = 11,1% (1,2; 21,0), p = 0,027
EFS, populacja z cN+	29/160 (18,1%*); mediana EFS nie osiągnięta	25/88 (28,4%*); mediana EFS nie osiągnięta	0,57 (0,33; 0,97)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
n – liczba pacjentów ze zdarzeniem.

W 5-letnim okresie obserwacji, w badaniu PEONY progresja lub wznowa inwazyjnego raka piersi, lub zgon, występowały ze znamienne mniejszą częstością u pacjentek leczonych P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH, 14,6% vs 24,5%, HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,89). Szacowane, co najmniej 3-letnie przeżycie bez zdarzenia związanego z chorobą w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH wyniosło odpowiednio 88,9% i 79,7%, a co najmniej 5-letnie – odpowiednio 84,8% i 73,7%.

U chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi mediana EFS nie została osiągnięta w żadnej z grup, a zdarzenia związane z chorobą wystąpiły u 18,1% chorych w grupie P+T+CTH i u 28,4% chorych w grupie PBO+T+CTH. Terapia adjuwantowa zawierająca pertuzumab istotnie wydłużała czas przeżycia bez zdarzenia związanego z chorobą w porównaniu do grupy kontrolnej w tej podgrupie chorych, HR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,97).

7.4.2 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*) zdefiniowano jako czas od dnia leczenia chirurgicznego do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby po operacji (lokalnego, regionalnego, odległego lub przeciwnostronnego, drugiego pierwotnego nowotworu innego niż rak piersi) lub zgonu z dowolnej przyczyny. DFS analizowano w populacji chorych poddanych operacji, dostępne również były wyniki dla chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+). Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Analiza DFS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Punkt końcowy	P+T+CTH n/N (%)	PBO+T+CTH n/N (%)	HR (95% CI)
DFS, populacja po operacji	29/210 (13,8%)	25/105 (23,8%)	0,52 (0,30; 0,88)
▪ 3-letnie DFS, % (95% CI)	90,1%	81,1%	Różnica = 9,0% (0,30; 17,7), p = 0,043

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	P+T+CTH n/N (%)	PBO+T+CTH n/N (%)	HR (95% CI)
▪ 5-letnie DFS, % (95% CI)	86,0%	75,0%	Różnica = 11,0% (1,2; 20,7), p = 0,028
DFS, populacja z cN+	26/152 (17,1%*); mediana DFS nie osiągnięta	23/84 (27,4%*); mediana DFS nie osiągnięta	0,55 (0,31; 0,98)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
n – liczba pacjentów ze zdarzeniem.

W badaniu PEONY, w okresie obserwacji o medianie około 63 miesiące, choroba nowotworowa lub zgon występowały u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych P+T+CTH w porównaniu do terapii PBO+T+CTH, 13,8% vs 23,8%, HR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88). Estymowane 3-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 90,1% vs 81,1% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH, a 5-letnie – odpowiednio 86,0% i 75,0%.

U chorych z zajęciem węzłów chłonnych (stwierdzonych na początku badania) mediana DFS nie została osiągnięta w żadnej z grup. U chorych z tej podgrupy choroba lub zgon wystąpiły z częstością 17,1% vs 27,4% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH, HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98).

7.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. OS oceniano w długoterminowej obserwacji.

Tabela 57. Analiza OS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Punkt końcowy	P+T+CTH n/N (%)	PBO+T+CTH n/N (%)	HR (95% CI)
OS, populacja po operacji	12/219 (5,5%)	11/110 (10,0%)	0,53 (0,23; 1,19)
▪ 3-letnie OS, % (95% CI)	97,0%	91,0%	Różnica = 6,0% (0,08; 12,1), p = 0,0529
▪ 5-letnie OS, % (95% CI)	93,9%	90,0%	Różnica = 3,9% (2,9; 10,7), p = 0,262

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
n – liczba pacjentów ze zdarzeniem.

W 5-letnim okresie obserwacji odnotowano liczbowo mniejszą częstość zgonów z dowolnej przyczyny u chorych z grupy P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH, odpowiednio 5,5% vs 10,0%, jednak różnice nie były istotne statystycznie: HR = 0,53 (95% CI: 0,23; 1,19). Szacowany odsetek pacjentek z co najmniej 3-letnim OS był zbliżony w ramionach badania, wyniósł 97,0% vs 91,0% odpowiednio dla grup +CTH i PBO+T+CTH, a 5-letni – 93,9% vs 90,0%.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wyniki w podgrupie chorych z cN+ nie były dostępne.

W trakcie badania odnotowano łącznie 23 zgony, 15 z powodu progresji lub nawrotu choroby, a 4 z powodu AEs. Nie stwierdzono różnice między grupami w częstości zgonów oraz ich przyczynach. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Zgony – przyczyny; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Zgony	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony ogółem	12 (5,5%)	11 (10,0%)	0,55 (0,25; 1,21) p = 0,1363	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1667
Inne	2 (0,9%)	2 (1,8%)	0,50 (0,07; 3,53) p = 0,4910	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5283
Progresja	7 (3,2%)	5 (4,5%)	0,71 (0,23; 2,17) p = 0,5447	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5647
Nawrót choroby	1 (0,5%)	2 (1,8%)	0,25 (0,02; 2,75) p = 0,2586	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3152
AEs	2 (0,9%)	2 (1,8%)	0,50 (0,07; 3,53) p = 0,4910	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5283
Okres leczenia neoadjuwantowego	1 (0,5%)	0	1,52 (0,06; 37,02) p = 0,7970	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5874
Inne	0	0	–	–
Progresja	0	0	–	–
Nawrót choroby	0	0	–	–
AEs	1 (0,5%)	0	1,52 (0,06; 37,02) p = 0,7970	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5874
Obserwacja po zakończeniu leczenia	10 (4,6%)	10 (9,1%)	0,50 (0,22; 1,18) p = 0,1130	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1444
Inne	2 (0,9%)	1 (0,9%)	1,01 (0,09; 11,01) p = 0,9940	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9940
Progresja	6 (2,8%)	5 (4,5%)	0,61 (0,19; 1,94) p = 0,3984	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4304
Nawrót choroby	1 (0,5%)	2 (1,8%)	0,25 (0,02; 2,75) p = 0,2586	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3152
AEs	1 (0,5%)	2 (1,8%)	0,25 (0,02; 2,75) p = 0,2586	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3152
Brakująca/błędna data zgonu	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0,50 (0,03; 7,99) p = 0,6274	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6570
Inne	0	1 (0,9%)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,2750	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4261
Progresja	1 (0,5%)	0	1,52 (0,06; 37,02) p = 0,7970	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5874

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zgony	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nawrót choroby	0	0	–	–
AEs	0	0	–	–

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wyniki dostępne były tylko dla całej włączonej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych cN+.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono uzyskane wyniki, z obliczeniami własnymi dla ryzyka względnego (RR) wystąpienia danego AEs oraz różnicy ryzyka (RD) między grupami, wraz z 95% przedziałem ufności (CI); każdorazowo pogrubionym drukiem wyróżniając istotne statystycznie dane.

7.5.1 Poszczególne kategorie AEs

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu PEONY przeprowadzono dla całego 5-letniego okresu badania. W tabeli poniżej przedstawiono dane dla zdarzeń niepożądanych ogółem, a także dla AEs 5 stopnia, AEs skutkujących zakończeniem lub modyfikacją leczenia oraz dla AEs specjalnego zainteresowania (AESI). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 59. Poszczególne kategorie AEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

AEs	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	218 (100%)	109 (99,1%)	1,01 (0,99; 1,03) p = 0,3279	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4261
AEs 5 stopnia (zgon) ¹	2 (0,9%)	2 (1,8%)	0,50 (0,07; 3,53) p = 0,4910	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5283
AEs skutkujące zakończeniem leczenia	2 (0,9%)	0	2,53 (0,12; 52,33) p = 0,5472	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3386
AEs skutkujące modyfikacją leczenia	41 (18,8%)	17 (15,5%)	1,22 (0,73; 2,04) p = 0,4565	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4404
AESI	0	0	–	–

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 Zgony spowodowane zdarzeniem niepożądanym wystąpiły u dwóch pacjentów (samobójstwo w okresie neoadjuwantowym i zapalenie płuc w okresie obserwacji bez leczenia) w grupie otrzymującej pertuzumab oraz u dwóch pacjentów (nagły zgon w okresie obserwacji bez leczenia) w grupie placebo.

Ogółem w badaniu AEs u wszystkich (100%) pacjentek w grupie pertuzumabu i prawie wszystkich (99,1%) w grupie placebo. AEs o nasileniu 5 stopnia (skutkujące zgonem) występowały rzadko, 0,9% vs

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

1,8% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH. AEs skutkowały zakończeniem leczenia tylko u 2 pacjentek (0,9%) w grupie P+T+CTH (0 w grupie kontrolnej). Natomiast modyfikacja leczenia z powodu AEs konieczna była u odpowiednio 18,8% i 15,5% pacjentek. Dla żadnej z analizowanych kategorii AEs nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

W trakcie badania nie odnotowano przypadków AESI.

7.5.2 Najczęstsze AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 60. Najczęstsze zdarzenia niepożądane; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Najczęstsze AEs	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	154 (70,6%)	73 (66,4%)	1,06 (0,91; 1,25) p = 0,4389	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4332
Leukopenia	135 (61,9%)	67 (60,9%)	1,02 (0,85; 1,22) p = 0,8587	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8583
Łysienie	115 (52,8%)	56 (50,9%)	1,04 (0,83; 1,29) p = 0,7539	0,02 (-0,10; 0,13) p = 0,7525
Mdłości	84 (38,5%)	40 (36,4%)	1,06 (0,79; 1,43) p = 0,7039	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7010
Niedokrwistość	75 (34,4%)	37 (33,6%)	1,02 (0,74; 1,41) p = 0,8902	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8898
Biegunka	89 (40,8%)	19 (17,3%)	2,36 (1,52; 3,67) p = 0,0001	0,24 (0,14; 0,33) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Zwiększona aktywność ALT	64 (29,4%)	41 (37,3%)	0,79 (0,57; 1,08) p = 0,1413	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1536
Zwiększona aktywność AST	54 (24,8%)	34 (30,9%)	0,80 (0,56; 1,15) p = 0,2316	-0,06 (-0,17; 0,04) p = 0,2457
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (26,6%)	14 (12,7%)	2,09 (1,22; 3,58) p = 0,0071	0,14 (0,05; 0,22) NNH = 8 (5; 19) p = 0,0015
Zmniejszony apetyt	40 (18,3%)	13 (11,8%)	1,55 (0,87; 2,78) p = 0,1386	0,07 (-0,01; 0,14) p = 0,1063

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi AEs raportowanymi w badaniu PEONY (o częstości powyżej 50% w obu grupach) były neutropenia (70,6% vs 66,4% odpowiednio w grupie pertuzumabu i placebo), leukopenia (61,9% vs

60,9%) i łysienie (52,8% vs 50,9%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

Istotnie statystycznie częściej w grupie P+T+CTH, w porównaniu do PBO+T+CTH, raportowano biegunkę, 40,8% vs 17,3%, RR = 2,36 (95% CI: 1,52; 3,67), $p = 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 8), oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, 26,6% vs 12,7%, RR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,58), $p = 0,0071$, NNH = 8 (95% CI: 5; 19).

Pozostałe najczęstsze AEs raportowano z podobną częstością w obu grupach: mdłości (38,5% vs 36,4%), niedokrwistość (34,4% vs 33,6%), zwiększona aktywność ALT (29,4% vs 30,9%) i AST (24,8% vs 30,9%), zmniejszony apetyt (18,3% vs 11,8%).

7.5.3 AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia

Tabela poniżej prezentuje wyniki dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych o nasileniu przynajmniej 3 stopnia, raportowanych w całym okresie badania PEONY.

Tabela 61. AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

AEs ≥ 3 stopnia	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>AEs ≥ 3 stopnia</u>	154 (70,6%)	75 (68,2%)	1,04 (0,89; 1,21) $p = 0,6512$	0,02 (-0,08; 0,13) $p = 0,6491$
W trakcie etapu FEC	100 (48,1%)	45 (43,7%)	1,12 (0,86; 1,46) $p = 0,4005$	0,05 (-0,06; 0,16) $p = 0,3903$
W trakcie etapu leczenia adjuwantowego anty-HER2	23 (11,3%)	13 (13,1%)	0,89 (0,47; 1,69) $p = 0,7283$	-0,01 (-0,09; 0,06) $p = 0,7329$
Neutropenia	129 (59,2%)	61 (55,5%)	1,07 (0,87; 1,30) $p = 0,5257$	0,04 (-0,08; 0,15) $p = 0,5207$
Leukopenia	75 (34,4%)	38 (34,5%)	1,00 (0,73; 1,37) $p = 0,9796$	0,00 (-0,11; 0,11) $p = 0,9797$
Gorączka neutropeniczna	11 (5,0%)	4 (3,6%)	1,39 (0,45; 4,26) $p = 0,5669$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5435$
Niedokrwistość	9 (4,1%)	5 (4,5%)	0,91 (0,31; 2,65) $p = 0,8599$	0,00 (-0,05; 0,04) $p = 0,8621$
Trombocytopenia	7 (3,2%)	1 (0,9%)	3,53 (0,44; 28,35) $p = 0,2350$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,1244$
Nieregularne miesiączki	8 (3,7%)	0	8,62 (0,50; 147,92) $p = 0,1376$	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 28 (16; 122) $p = 0,0115$

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia w trakcie całego badania PEONY wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach, 70,6% i 68,2% odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH. W trakcie leczenia adjuwantowego FEC częstość takich AEs wyniosła odpowiednio 48,1% vs 43,7%, a w trakcie etapu leczenia adjuwantowego anty-HER2 – odpowiednio 11,3% i 13,1%. AEs ≥ 3 stopnia raportowane w trakcie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa dla chemioterapii. Najczęstszymi AEs ≥ 3 stopnia były neutropenia (59,2% vs 55,5%, odpowiednio w grupie pertuzumabu i placebo) i leukopenia (34,4% vs 34,5%). Pozostałe hematologiczne AEs o tym stopniu nasilenia, takie jak gorączka neutropeniczna, niedokrwistość i trombocytopenia, raportowano u nie więcej niż 5% chorych. Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia.

7.5.4 Ciężkie AEs (SAEs)

Informacje na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. SAEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

SAEs	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>SAEs</u>	37 (17,0%)	15 (13,6%)	1,24 (0,71; 2,17) p = 0,4391	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4208
Gorączka neutropeniczna	9 (4,1%)	3 (2,7%)	1,51 (0,42; 5,48) p = 0,5276	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,4956
Zapalenie płuc	4 (1,8%)	1 (0,9%)	2,02 (0,23; 17,84) p = 0,5276	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4704
Mielosupresja	3 (1,4%)	0	3,55 (0,18; 68,08) p = 0,4008	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1939

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie AEs raportowano z podobną częstością w obu grupach, 17,0% i 13,6% odpowiednio w grupie pertuzumabu i placebo. Poważne działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną odnotowaną u 4,1% chorych w grupie P+T+CTH i 2,7% w kontroli, mielosupresję – u 1,4% chorych w P+T+CTH, i zapalenie płuc u odpowiednio u 1,8% vs 0,9% pacjentek. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości SAEs.

7.5.5 Zdarzenia sercowe

Poniższa tabela zawiera dane analizy zdarzeń sercowych w trakcie badania PEONY.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 63. SAEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).

Zdarzenia sercowe	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pierwotne zdarzenia sercowe (niewydolność serca [klasyfikacja czynnościowa NYHA III lub IV] i znaczny spadek LVEF ¹)	0	0	–	–
Zdarzenia związane ze znacznym spadkiem LVEF ¹	2 (0,9%)	2 (1,8%)	0,50 (0,07; 3,53) p = 0,4910	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5283
Wtórne zdarzenia sercowe	0	0	–	–

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 Istotny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) definiuje się jako bezwzględny spadek o ≥ 10 punktów poniżej pomiaru wyjściowego i do LVEF $< 50\%$.

Istotne zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) było rzadkie i zaobserwowano je u dwóch pacjentek w grupie pertuzumabu (0,9%) i placebo (1,8%). Łącznie 49 pacjentów (22,8%) w grupie pertuzumabu i 21 (19,3%) w grupie placebo z LVEF $\geq 50\%$ odnotowało zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej przy LVEF $< 50\%$ zaobserwowano u dwóch pacjentów w każdej grupie. W żadnym z etapów badania nie wystąpiły pierwotne zdarzenia sercowe (niewydolność serca [stopień III lub IV wg NYHA] i istotne zmniejszenie LVEF) ani wtórne zdarzenia sercowe. Ogółem zdarzenia sercowe raportowano z podobną częstością w obu grupach.

8 Badania kliniczne bez randomizacji (BERENICE)

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną próbę kliniczną bez randomizacji, spełniającą przyjęte kryteria włączenia: BERENICE (NCT02132949). Badanie BERENICE było wieloośrodkowym badaniem klinicznym II fazy bez randomizacji, *open-label*, prowadzonym w dwóch kohortach różniących się zastosowanym schematem chemioterapii. W obu kohortach badania prowadzono leczenie okołooperacyjne pertuzumabem i trastuzumabem, z uwzględnieniem etapu neo-adjuwantu, w którym podawano również chemioterapię oraz adjuwantowego (postneoadjuwant), w którym kontynuowano pertuzumab i trastuzumab do dopełnienia roku leczenia anty-HER2.

Głównym celem badania BERENICE była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem, prowadzonego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią opartą na antracyklinie i taksanie, w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W ramach celów drugorzędowych w badaniu oceniono bezpieczeństwo ogółem i kardiologiczne w okresie leczenia adjuwantowego i po zakończeniu leczenia oraz skuteczność kliniczną.

W kohorcie A zastosowano schemat ddAC (doksorubicyna i cyklofosfamid, w dawkach zagęszczonych), a następnie paklitaksel z lekami anty-HER2 (ddAC→PXL+P+T), a w kohorcie B – schemat FEC (fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid), a następnie docetaksel z lekami anty-HER2 (FEC→DXL+P+T). Wybór schematu CTH był dokonywany przez lekarza. Badanie nie miało na celu porównywania wyróżnionych kohort.

Metodykę oraz wyniki oceny jakości badania BERENICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka metodyki badania BERENICE.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT / skala NICE [†]	Okres obserwacji, mediana (95% CI)	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
BERENICE (NCT02132949)	Brak hipotez (cel opisowy) [^]	IID / 7/8	64,5 mies. W kohortach: ddAC→PXL+P+T: 64,1 (63,0; 64,9) FEC→DXL+P+T: 64,8 (64,4; 65,2)	Brak założeń dotyczących mocy statystycznej i oszacowania wielkości próby	ddAC →PXL+P+T: 199 FEC →DXL+P+T: 202	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: PP*	75 ośrodków (12 krajów, w tym Polska)	Hoffmann -La Roche

[^] w badaniu zaplanowano wyłącznie statystyki opisowe; w ocenie głównych punktów końcowych szacowano z 95% CI wokół badanych odsetków, które porównano z danymi literaturowymi;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- † z uwagi na brak kohorty nieeksponowanej na oceniane leczenie (brak komparatora, pertuzumab w obu kohortach) i brak celu porównawczego, jakość badania BERENICE oceniono w skali NICE dla badań jednoramiennych;
 * analiza w populacji chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku

Badanie BERENICE było dwukohortowym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, dlatego w klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT uznano je za badanie jednoramienne (IID). W ocenie jakości w skali NICE przyznano mu 7 na 8 punktów; jeden punkt odjęto ze względu na brak informacji o konsekwentnej kwalifikacji pacjentów.

Główna analiza wyników z badania BERENICE dotyczyła bezpieczeństwa leczenia neoadjuwantowego i odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe (Swain 2018). Wyniki obejmujące etap leczenia adjuwantowego oraz całe leczenie okołoooperacyjne i okres obserwacji po zakończeniu leczenia (TFFU; ang. *Treatment-Free Follow Up*) uwzględniono w publikacji z analizy końcowej, o medianie okresu obserwacji 5,4 roku (64,5 miesiąca; Dang 2022). Dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych uzupełniono dodatkowymi informacjami dostępnymi w rejestrze badań klinicznych (NCT02132949) i doniesieniu konferencyjnym (Dang 2021). Źródła danych z badania BERENICE, z których ekstrahowano wyniki do analizy własnej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 65. Źródła danych prezentujące wyniki badania BERENICE.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane†
BERENICE	Dang 2022, Dang 2021 [^] , NCT02132949	<u>Analiza końcowa (po ostatniej wizycie w ramach obserwacji po leczeniu):</u> DCO: 25.08.2020 r. Mediana FU (95% CI): 64,5 (64,1; 64,9) mies.	Analiza końcowa i po zakończeniu leczenia adjuwantowego – bezpieczeństwo i skuteczność w ocenie dokonanej po przejściu leczenia chirurgicznego i zakończeniu leczenia adjuwantowego przez wszystkie pacjentki, z uwzględnieniem TFFU
		<u>Analiza po zakończeniu leczenia adjuwantowego przez wszystkie pacjentki:</u> DCO: 07.01.2017 r. Mediana FU: bd.	
		<u>Analiza główna (w dniu leczenia chirurgicznego ostatniej pacjentki):</u> DCO: 03.03.2016 Mediana FU (IQR): • ddAC→PXL+P+T: 14,5 (13,9; 15,5) mies. • FEC→DXL+P+T: 15,1 (14,5; 15,8) mies.	
	Swain 2018		
			Analiza główna- bezpieczeństwo i skuteczność leczenia adjuwantowego (wyniki nie ekstrahowane do analizy własnej), schemat badawczy, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystyka wyjściowa

[^] doniesienie konferencyjne;

† w przypadku niezgodności pomiędzy różnymi źródłami prezentującymi wyniki analiz przy tym samym punkcie odcięcia do analizy własnej ekstrahowano dane/informacje pochodzące z publikacji pełnotekstowej, następnie – z rejestru, a w ostatniej kolejności – z doniesienia konferencyjnego

Do badania BERENICE włączono ogółem 401 pacjentek, z czego 199 zakwalifikowano do kohorty ddAC→PXL+P+T, a 202 do kohorty FEC→DXL+P+T. Po uwzględnieniu zmiany kohorty przez jedną pacjentkę oraz wycofaniu się kilku chorych przed rozpoczęciem terapii, leczenie neoadjuwantowe

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

rozpoczęło 199 osób w kohorcie ddAC→PXL+P+T oraz 198 w kohorcie FEC→DXL+P+T. Etap ten ukończyło odpowiednio 91,5% oraz 93,6% chorych, natomiast leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 187 pacjentek z kohorty ddAC→PXL+P+T i 194 z kohorty FEC→DXL+P+T. Do leczenia adjuwantowego przystąpiło 181 osób w pierwszej grupie i 190 w drugiej; etap ten ukończyło odpowiednio 81,9% oraz 87,1% populacji wyjściowej. Głównymi przyczynami przerwania terapii adjuwantowej były zdarzenia niepożądane (4,0% i 4,5%) oraz decyzje pacjentek. W okresie obserwacji bez leczenia (TFFU), który rozpoczęło po 195 pacjentek w obu grupach, najwyższy odsetek przerwania wynikał z zakończenia badania przez sponsora zgodnie z protokołem (22,1% w kohorcie ddAC→PXL+P+T i 12,9% w kohorcie FEC→DXL+P+T). Ostatecznie okres TFFU ukończyło 114 chorych z grupy ddAC→PXL+P+T (57,3%) oraz 147 z grupy FEC→DXL+P+T (72,8%).

Populacja do oceny skuteczności (ITT) objęła niemal wszystkie chore (100% w kohorcie ddAC→PXL+P+T oraz 99,5% w kohorcie FEC→DXL+P+T), a w końcowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 100% oraz 98% pacjentek.

Szczegółowo dostępne dane dotyczące przepływu chorych w badaniu BERENICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Przepływ chorych w badaniu BERENICE (Dang 2022).

	ddAC→PXL+P+T, n (%)	FEC→DXL+P+T, n (%)
Ramy czasowe badania	07.2014–08.2015	
Skrining	bd.	bd.
Włączenie do badania	199 (100%)	202 (100%)
Wycofanie z badania przed rozpoczęciem leczenia	1 (0,5%)	3 (1,5%)
<i>Zmiana kohorty</i>	<i>+1 (+0,5%)†</i>	<i>-1 (-0,5%)†</i>
Rozpoczęcie leczenia neoadjuwantowego	199 (100,0%)	198 (98,0%)
Przyspieszone leczenie chirurgiczne (przerwane leczenie neoadjuwantowe)	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Przerwanie leczenia neoadjuwantowego z innych przyczyn	13 (6,5%)	5 (2,5%)
• zdarzenie niepożądane	6 (3,0%)	3 (1,5%)
• progresja	1 (0,5%)	1 (0,5%)
• decyzja pacjentki	1 (0,5%)	0 (0,0%)
• decyzja lekarza	2 (1,0%)	0 (0,0%)
• brak skuteczności	0 (0,0%)	1 (0,5%)
• inna	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Leczenie chirurgiczne	187 (94,0%)‡	194 (96,0%)‡
Ukończenie leczenia neoadjuwantowego	182 (91,5%)	189 (93,6%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	ddAC→PXL+P+T, n (%*)	FEC→DXL+P+T, n (%*)
Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego	181 (91,0%)	190 (94,1%) [§]
Przerwanie leczenia adjuwantowego	18 (9,0%)	14 (6,9%)
• zdarzenie niepożądane • wznowa • progresja • ciąża • naruszenie protokołu • decyzja pacjentki • decyzja lekarza • brak współpracy • inna	8 (4,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 1 (0,5%) 1 (0,5%) 3 (1,5%) 2 (1,0%) 1 (0,5%) 2 (1,0%)	9 (4,5%) 1 (0,5%) 1 (0,5%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 1 (0,5%) 0 (0,0%) 1 (0,5%) 1 (0,5%)
Ukończenie leczenia adjuwantowego	163 (81,9%) [^]	176 (87,1%) [^]
Rozpoczęcie okresu obserwacji bez leczenia (TFFU)	195 (98,0%)	195 (96,5%)
Przerwanie okresu obserwacji bez leczenia (TFFU)	85 (42,7%)	51 (25,2%)
• zdarzenie niepożądane • zgon • progresja • decyzja pacjentki • decyzja lekarza • brak współpracy • utrata z obserwacji • zakończenie badania przez sponsora, zgodnie z protokołem • inna	2 (1,0%) 7 (3,5%) 3 (1,5%) 6 (3,0%) 4 (2,0%) 5 (2,5%) 14 (7,0%) 44 (22,1%) 0 (0,0%)	1 (0,5%) 13 (6,4%) 0 (0,0%) 5 (2,5%) 0 (0,0%) 1 (0,5%) 4 (2,0%) 26 (12,9%) 1 (0,5%)
Ukończenie okresu obserwacji bez leczenia (TFFU; ang. <i>Treatment-Free Follow Up</i>)	114 (57,3%)	147 (72,8%)
skuteczność – EFS, OS (ITT)	199 (100,0%)	201 (99,5%)
Populacje analizy skuteczność – IDFS (ITT, od dnia leczenia chirurgicznego)	187 (94,0%)	194 (96,0%)
bezpieczeństwo – faza adjuwant	181 (91,0%)	190 (94,1%)
bezpieczeństwo – faza TFFU i cały okres leczenia	199 (100,0%)	198 (98,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w dniu odcięcia danych do analizy głównej (Swain 2018) leczenie adjuwantowe ukończyło 29 (14,6%) pacjentek w kohorcie ddAC→PXL+P+T i 23 (11,4%) – w kohorcie FEC→DXL+P+T;

[†] 1 pacjentka początkowo przypisana do kohorty FEC→DXL+P+T otrzymała jednak schemat CTH z kohorty ddAC→PXL+P+T (i dalej jest zaliczana do kohorty ddAC→PXL+P+T);

[‡] w tym pacjentki, u których przeprowadzono przyspieszone leczenie chirurgiczne oraz chore, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne pomimo wycofania z badania;

[§] w tym 1 pacjentka, która nie ukończyła leczenia neoadjuwantowego, ale przyjęła leczenie adjuwantowe

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania BERENICE kwalifikowano pacjentów obu płci z pierwotnym rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (w tym miejscowo zaawansowanego lub zapalnego). Wymagana była obecność

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

guza o średnicy >2 cm lub >5 mm w przypadku zajęcia węzłów chłonnych, wyjściowa wartość LVEF $\geq 55\%$ oraz stan sprawności wg ECOG ≤ 1 .

Z udziału w badaniu wykluczano chore z rozpoznaniem raka obustronnego lub z przerzutami odległymi (stadium IV) oraz osoby z istotnymi obciążeniami kardiologicznymi. Kryterium dyskwalifikujące stanowiły również inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, zaburzenia czynności szpiku, nerek lub wątroby, niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe (w tym cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi) oraz przewlekłe infekcje (HIV, HBV, HCV).

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia do badania BERENICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Kryteria selekcji chorych do badania BERENICE.

BERENICE (Swain 2018, NCT02132949)	
Kryteria włączenia	- Kobiety i mężczyźni z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, jednostronnego, inwazyjnego raka piersi. W przypadku uczestniczek z zapalnym rakiem piersi wymagana możliwość wykonania biopsji gruboigłowej. - Guz pierwotny o średnicy >2 cm lub o średnicy > 5 mm z zajęciem węzłów chłonnych (klinicznie, w badaniu obrazowym lub cytologicznym/histopatologicznym) - Status HER2-dodatni nowotworu zweryfikowany centralnie za pomocą badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji <i>in situ</i> - Dostępność próbki tkanki nowotworowej - Brak wcześniejszego leczenia (w ciągu 5 lat) i biopsji wycinającej / wycięcia guza pierwotnego - Wartość wyjściowa LVEF $\geq 55\%$ - Stan sprawności wg ECOG ≤ 1 ≥ 4 tygodnie od przebiecia poważnego zabiegu chirurgicznego (niezwiązanego z rakiem piersi) i pełny powrót do zdrowia - Zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji (w przypadku chorych w wieku rozrodczym)
Kryteria wykluczenia	- Przerzutowy (stadium IV) lub obustronny rak piersi - Wcześniejsza biopsja wycinająca guza pierwotnego lub całkowite usunięcie guza pierwotnego - Nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie badania (z wyjątkiem raka <i>in situ</i> i podstawnokomórkowego/płaskonabłonkowego skóry); chore poddane leczeniu radykalnemu nowotworu > 5 lat wcześniej mogły zostać włączone do badania - Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe – systemowe (w tym chemioterapia, immunoterapia, terapia anti-HER2 lub szczepionki przeciwnowotworowe) lub radioterapia - Wcześniejsze rozpoznanie przewodowego raka piersi <i>in situ</i> (DCIS; z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>) lub zrazikowego raka piersi <i>in situ</i> (LCIS; z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>) jeśli było leczone systemowo lub radioterapią (jeśli rak w tej samej piersi) - Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, w przypadku stosowania chemoprewencji - Nieprawidłowa czynność narządów: szpik kostny, nerki, wątroba - Udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa lub zdarzenie sercowo-naczyniowe w przeszłości - Duszność spoczynkowa wymagająca przewlekłej tlenoterapii - Ciężka, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa - Niekontrolowana cukrzyca lub istotne klinicznie powikłania naczyniowe cukrzycy - Ciąża lub karmienie piersią

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE (Swain 2018, NCT02132949)

- Leczenie eksperymentalne w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania
- Zakażenie HIV, HBV, HCV
- Trwające, przewlekłe stosowanie kortykosteroidów (> 10 mg metyloprednizolonu lub ekwiwalent; z wyłączeniem steroidów wziewnych)
- Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik terapii

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Analizowaną próbę stanowiło łącznie 400 chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, prawie wyłącznie kobiet (99,8%), w większości rasy białej (81,3%). Mediana wieku wynosiła 49,0 lat.

U większości pacjentek rozpoznano raka przewodowego – NST (86,8%), o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (53,5%). Dodatni stan receptorów hormonalnych w tkance guza stwierdzono w ponad połowie przypadków (63,3%). Wyjściowe zajęcie węzłów chłonnych (N1–N3) stwierdzono u 229 chorych (57,3%), odpowiednio 111 (55,8%) i 118 (58,7%) kohort ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T.

Średnia wyjściowa wartość LVEF w badanej próbie wynosiła $\geq 64\%$. Ogółem otyłość, definiowana jako wskaźnik BMI ≥ 30 , stwierdzono u 22,5% analizowanych chorych, natomiast nadciśnienie tętnicze występowało u 15,0% chorych, przy zauważalnie wyższej częstotliwości tych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w kohorcie ddAC→PXL+P+T (odpowiednio 27,4% vs 17,3% i 27,6% vs 15,2%).

Z wyjątkiem wspomnianych wyżej różnic dotyczących otyłości i nadciśnienia tętniczego, kohorty badania były wyjściowo zbliżone pod względem większości charakterystyk demograficznych i klinicznych. U ponad 60% pacjentek w obu kohortach stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR) po zastosowaniu leczenia neoadjuwantowego.

Szczegółowo wyjściową charakterystykę próby BERENICE, w podziale na kohorty ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne populacji w badaniu BERENICE.

Charakterystyka	BERENICE (Swain 2018, NCT02132949, Dang 2021, Dang 2022)	
	ddAC→PXL+P+T (N = 199)	FEC→DXL+P+T (N = 201)
Stan przed randomizacją		
Wiek, mediana (IQR) [lata]	49,0 (42,0; 59,0)	49,0 (42,0; 59,0)
Płeć żeńska, n (%)	199 (100%)	200 (99,5%)
Rasa biała, n (%)	162 (81,4%)	163 (81,1%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Charakterystyka		BERENICE (Swain 2018, NCT02132949, Dang 2021, Dang 2022)	
		ddAC→PXL+P+T (N = 199)	FEC→DXL+P+T (N = 201)
Otyłość (BMI ≥30)		55* (27,4%)	35* (17,3%)
Nadciśnienie tętnicze		55* (27,6%)	5* (15,2%)
LVEF, średnia (95% CI) [%]		≥64 (54,0; 83,6)	
Stan receptorów ER i/lub PgR, n (%)	HR+	129 (64,8%)	124 (61,7%)
	HR-	65 (32,7%)	75 (37,3%)
	bd.	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Stadium zaawansowania klinicznego – guz pierwotny (T), n (%)	TX	0	1 (0,5%)
	T0	1 (0,5%)	0
	T1	18 (9,0%)	12 (6,0%)
	T2	138 (69,3%)	130 (64,7%)
	T3	33 (16,6%)	45 (22,4%)
	T4	9 (4,5%)	13 (6,5%)
Stadium zaawansowania klinicznego – węzły chłonne (N), n (%)	NX	8 (4,0%)	9 (4,5%)
	N0	80 (40,2%)	74 (36,8%)
	N1	92 (46,2%)	98 (48,8%)
	N2	16 (8,0%)	15 (7,5%)
	N3	3 (1,5%)	5 (2,5%)
Podtyp histologiczny	przewodowy (NST)	171 (85,9%)	176 (87,6%)
	zrakowy	9 (4,5%)	4 (2,0%)
	śluzowy	1 (0,5%)	0
	comedo	4 (2,0%)	0
	cewkowy	2 (1,0%)	0
	NOS	14 (7,0%)	19 (9,5%)
	inny	8 (4,0%)	8 (4,0%)
Stopień złośliwości	GX	3 (1,5%)	9 (4,5%)
	G1	4 (2,0%)	2 (1,0%)
	G2	67 (33,8%)	56 (27,9%)
	G3	108 (54,5%)	106 (52,7%)
	nieznany	16 (8,1%)	28 (13,9%)
Podtyp biologiczny^	luminalny A	33 (16,6%)	31 (15,4%)
	luminalny B	24 (12,1%)	15 (7,5%)
	bazalny	11 (5,5%)	5 (2,5%)
	HER2-dodatni	80 (40,2%)	95 (47,3%)
	nd.	19 (9,5%)	26 (12,9%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Charakterystyka	BERENICE (Swain 2018, NCT02132949, Dang 2021, Dang 2022)	
	ddAC→PXL+P+T (N = 199)	FEC→DXL+P+T (N = 201)
bd.	32 (16,1%)	29 (14,4%)
Stan przed leczeniem adjuwantowym		
tpCR (ypT0/is ypN0)	123 (61,8%)	122 (60,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ platforma Nanostring, PAM50

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

W badaniu BERENICE leczenie wczesnego raka piersi rozpoczynano 4 cykli chemioterapii neoadjuwantowej, opartej na antracyklinie (ddAC lub FEC, wg wyboru lekarza), a następnie taksanu (odpowiednio 12 cykli paklitakselu [PXL] lub 4 cykle docetakselu [DXL]) podawanego równolegle z pertuzumabem i trastuzumabem (4 cykle). Po 8 tygodniach od zakończenia neoadjuwantowego pacjentki kwalifikujące się do zabiegu poddawano leczeniu chirurgicznemu. Następnie, w fazie leczenia adjuwantowego, kontynuowano pertuzumab i trastuzumab, do dopełnienia roku terapii (łącznie 17 cykli, w tym 13 cykli leczenia adjuwantowego).

Pertuzumab z trastuzumabem podawano w 3-tygodniowych cyklach. Wlewy pertuzumabu rozpoczynano od dawki nasycającej 840 mg i kontynuowano w dawce nasycającej 420 mg. Podawanie trastuzumabu rozpoczynano od dawki nasycającej 8 mg/kg mc. i kontynuowano w dawce nasycającej 6 mg/kg mc.

Odpowiednio do wybranej chemioterapii pacjentki analizowano w kohorcie A (ddAC→PXL+P+T) lub kohorcie B (FEC→DXL+P+T). W obu kohortach badania chemioterapię stosowano w standardowych dawkach, zgodnie z rutynową praktyką w ośrodkach. Wszystkie leki cytotoksyczne i anty-HER2 podawano we wlewach dożylnych (IV). Odpowiednio do wskazań pacjentki otrzymywały również uzupełniające leczenie hormonalne i/lub radioterapię. Po zakończeniu leczenia pacjentki pozostawały w obserwacji, trwającej przez około 5 lat od włączenia do badania ostatniej chorej.

Szczegółowe dane dotyczące leczenia stosowanego u chorych włączonych do badania BERENICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 69. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu BERENICE.

Etap badania/terapii		BERENICE	
		ddAC→PXL+P+T	FEC→DXL+P+T
Wybór lekarza-badacza:			
Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwant)		ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12	FEC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4
	<u>CTH</u>	- doksorubicyna (A): 60 mg/m² IV - cyklofosfamid (C): 600 mg/m² IV - paklitaksel (PXL): 80 mg/m² IV	- fluorouracyl (F): 500 mg/m² IV - epirubicyna (E): 100 mg/m² IV - cyklofosfamid (C): 600 mg/m² IV - docetaksel (DXL): 75 mg/m² – 100 mg/m² IV
	<u>anty-HER2</u>	P+T (q3w) x4 - pertuzumab (P): 840 mg (dawka nasycająca) → 420 mg IV (dawka podtrzymująca) - trastuzumab (T): 8 mg/kg (dawka nasycająca) → 6 mg/kg IV (dawka podtrzymująca)	
Leczenie chirurgiczne		Zaplanowane po 8 cyklach leczenia przedoperacyjnego. Mastektomia lub BCS, zgodnie z rutynową praktyką w ośrodkach.	
Leczenie pooperacyjne (adjuwant)	<u>anty-HER2</u>	P+T (q3w) x13 , do ukończenia łącznie 17 cykli / 1 roku leczenia anty-HER2 - pertuzumab (P): 420 mg IV - trastuzumab (T): 6 mg/kg IV	
	<u>HT</u>	Odpowiednio do wskazań i miejscowych zaleceń	
	<u>RTH</u>	Odpowiednio do wskazań i miejscowych zaleceń	
	Inne terapie	G-CSF – opcjonalnie, zgodnie z miejscowymi zaleceniami	
Postępowanie w przypadku toksyczności		- Leczenie prowadzono do ukończenia zaplanowanej liczby cykli, ale mogło zostać wcześniej przerwane w przypadku wystąpienia progresji, wznowy lub nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, braku korzyści dla pacjenta z dalszego udziału w badaniu lub braku współpracy. - Modyfikacja dawkowania pertuzumabu lub trastuzumabu nie była dozwolona, ale możliwe było opóźnienie podania leku w celu oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych, np. zdarzeń sercowych lub mielosupresji oraz celem utrzymania synchronizacji z podawaniem CTH - Dozwolone były modyfikacje dawkowania chemioterapii (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), modyfikacja dawkowania taksanów była dozwolona w przypadku wystąpienia specyficznych zdarzeń niepożądanych, ale re-eskalacje dawki były zabronione.	
Obserwacja po zakończeniu leczenia (TFFU)		- TFFU zdefiniowano jako >42 dni po ostatniej dawce leku lub 1 dzień po leczeniu chirurgicznym (w zależności od tego, co nastąpiło później), to dnia zakończenia badania. - Wszystkie pacjentki były obserwowane przez około 5 lat od włączenia do badania ostatniej chorej, także w przypadku wczesnego przerwania leczenia.	

8.3.1 Ekspozycja na leczenie

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab w kohortach badania BERENICE.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 70. Ekspozycja na leczenie anty-HER2 w badaniu BERENICE (Dang 2022).

Parametr	Neoadjuwant		Adjuwant	
Leczenie	<u>Kohorta A:</u>	<u>Kohorta B:</u>	<u>Kohorta A:</u>	<u>Kohorta B:</u>
	ddAC →	FEC →	kontynuacja	kontynuacja
	PXL+P+T (N = 199)	DXL+P+T (N = 198)	P+T (N = 181)	P+T (N = 190)
Pertuzumab				
n	195	196	180	190
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [tygodnie]	12,0 (6,0; 18,3)	12,0 (3,0; 26,4)	39,0 (3,0; 47,9)	39,0 (3,0; 47,3)
Liczba cykli, mediana (zakres)	4,0 (2; 6)	4,0 (1; 6)	13,0 (1; 13)	13,0 (1; 14)
Trastuzumab				
n	195	197	181	190
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [tygodnie]	12,0 (6,0; 18,3)	12,0 (3,0; 18,0)	39,0 (3,0; 47,9)	39,0 (3,0; 47,3)
Liczba cykli, mediana (zakres)	4,0 (2; 6)	4,0 (1; 6)	13,0 (1; 13)	13,0 (1; 14)

Przeciętna ekspozycja na pertuzumab i trastuzumab w badaniu BERENICE była zgodna z zaplanowanym leczeniem: mediana liczby cykli obu leków wyniosła 4 cykle w leczeniu neoadjuwantowym i 13 cykli w leczeniu adjuwantowym. Większość infuzji pertuzumabu podano bez opóźnień w dawkowaniu czy przerw w leczeniu. Ogółem, w całym okresie leczenia, opóźnienie, wstrzymanie lub całkowite wycofanie pertuzumabu miało miejsce w przypadku 27,2% i 26,3%, odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T. Opóźnienie/wstrzymanie dawki z powodu AE odnotowano w przypadku, odpowiednio, 8,9% i 13,2% kohort. Szczegółowe informacje na temat modyfikacji leczenia w związku z objawami toksyczności w okresie leczenia adjuwantowego przedstawiono w analizie bezpieczeństwa.

8.4 Skuteczność kliniczna

W końcowej analizie wyników badania BERENICE ocenie poddano następujące punkty końcowe skuteczności, uwzględniające okres leczenia adjuwantowego: przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS – *event-free survival*), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. *invasive disease-free survival*) i przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*). Dla poszukiwanej subpopulacji chorych z cN+ dostępne były wyniki oceny EFS.

Skuteczność oceniano w populacji ITT, tj. wszystkich pacjentek włączonych do badania; w przypadku IDFS – ograniczonej do chorych, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne (odpowiednio do

definicji tego punktu końcowego). Oszacowano wyłącznie statystyki opisowe (estymator Kaplana-Meiera w wyznaczonych punktach czasowych, z 95% CI). Analizy w podgrupach miały status eksploracyjny.

W tabeli poniżej zestawiono definicje punktów końcowych skuteczności, ocenionych w badaniu BERNICE w okresie obejmującym etap leczenia adjuwantowego, wraz z informacją o populacji, z której dostępne były wyniki (subpopulacja cN+ i populacja ITT lub wyłącznie populacja ITT).

Tabela 71. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu BERNICE (Dang 2022, NCT02132949).

Punkt końcowy	Definicja	Dostępność wyników
Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS – ang. <i>event-free survival</i>)	Czas od włączenia do badania do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub wznowy (z wykluczeniem raka <i>in situ</i> po tej samej stronie i po stronie przeciwległej oraz pierwotnego raka innego niż rak piersi) lub zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek wycofanych z badania bez udokumentowanej progresji lub wznowy (w przypadku których badania monitorujące zostały udokumentowane) były ucinane w dniu ostatniej oceny, w którym znany był status wolny od choroby; obserwacje pacjentek bez oceny guza po rozpoczęciu leczenia w badaniu ucinano w pierwszym dniu po włączeniu do badania.	cN+, ITT
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. <i>invasive disease-free survival</i>)	Czas od pierwszego dnia wolnego od choroby (tj. dnia leczenia chirurgicznego) do pierwszego wystąpienia postępującej choroby inwazyjnej lub wznowy (z wykluczeniem raka <i>in situ</i> po tej samej stronie lub po stronie przeciwległej oraz pierwotnego raka innego niż rak piersi) lub zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek wycofanych z badania bez udokumentowanej progresji lub wznowy (w przypadku których badania monitorujące zostały udokumentowane) były ucinane w dniu ostatniej oceny, w którym znany był status wolny od choroby; pacjentki bez jakichkolwiek danych poza wyjściowymi oraz chore, które nie przeszły leczenia chirurgicznego wykluczano z analizy. Podano zestawienie wszystkich zdarzeń wznowy według typu wznowy oraz wystąpień innych nowotworów złośliwych w populacji badania.	ITT
Przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>)	Czas od włączenia do badania do zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek żyjących lub utraconych z obserwacji ucinano w dniu ostatniej znanej daty udziału w badaniu; obserwacje pacjentek bez jakichkolwiek danych poza wyjściowymi ucinano w pierwszym dniu po włączeniu do badania. Podano zestawienie wszystkich zgonów odnotowanych w badaniu w podziale na przyczynę.	ITT

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki oceny skuteczności w poszukiwanej populacji cN+ (o ile były one dostępne dla danego punktu końcowego) oraz w populacji ITT badania. Wyniki szerszej analizy podgrup z populacji ITT zamieszczono w załączniku.

Mimo różnic w schematach chemioterapii, obie kohorty badania BERNICE otrzymywały to samo leczenie anty-HER2, stanowiące przedmiot oceny w analizie własnej (pertuzumab z trastuzumabem w adjuwancji, po standardowej chemioterapii i anty-HER2 w okresie przedoperacyjnym). Ze względu na brak

ramienia kontrolnego bez pertuzumabu nie przeprowadzono statystycznych porównań między kohortami badania.

8.4.1 Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)

W badaniu BERENICE dostępna była ocena EFS zarówno w populacji ITT badania, jak i w poszukiwanej subpopulacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych, w ocenie dokonanej przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego (cN+). Wyniki oceny EFS, obejmującej okres od dnia włączenia do badania, neoadjuwant, leczenie chirurgiczne, adjuwant i okres bez leczenia, w okresie obserwacji o medianie 64,5 miesiąca, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).

Populacja	ddAC→PXL+P+T			FEC→DXL+P+T		
	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]
ITT	bd./199 (bd.)	1 rok: 98,5% (96,8%, 100%)	no.	bd./201 (bd.)	1 rok: 97,5% (95,3, 99,7)	no.
		2 lata: 95,8% (92,9%; 98,7%)			2 lata: 92,9% (89,3%; 96,5%)	
		3 lata: 93,6% (90,1%, 97,1%)			3 lata: 90,8% (86,7%; 94,8%)	
		4 lata: 92,4% (88,6% ; 96,2%)			4 lata: 89,7% (85,5%; 94,0%)	
		5 lat: 90,8% (86,5%; 95,2%)			5 lat: 89,2% (84,8%; 93,6%)	
cN+	bd./111 (bd.)	5 lat: 88,6% (82,1%; 95,1%)	no.	bd./118 (bd.)	5 lat: 88,9% (83,2%; 94,6%)	no.

[^] estymator Kaplana-Meiera

W długoterminowej obserwacji w badaniu BERENICE 5 lat bez zdarzenia związanego z rakiem piersi od momentu rozpoczęcia leczenia okołoperacyjnego pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią przeżyło 88,6% (95% CI: 82,1%; 95,1%) i 88,9% (95% CI: 83,2%; 94,6%) pacjentek z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cN+), odpowiednio w kohortach, które przedoperacyjnie otrzymywały CTH w schematach ddAC i FEC.

W populacji ITT, obejmującej również pacjentki bez wyjściowo zajętych węzłów chłonnych, 5-letnie EFS wyniosło, odpowiednio 90,8% (86,5%; 95,2%) i 89,2% (84,8%; 93,6%).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

8.4.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

Wyniki oceny IDFS w badaniu BERENICE były dostępne dla populacji ITT, poddanej leczeniu chirurgicznemu. Wyniki tej oceny, obejmującej okres od dnia leczenia chirurgicznego, adjuwant i okres bez leczenia, w okresie obserwacji o medianie 64,5 miesiąca, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).

Populacja	ddAC→PXL+P+T			FEC→DXL+P+T		
	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]
ITT	bd./187 (bd.)	1 rok: 98,9% (97,4%; 100%)	no.	bd./194 (bd.)	1 rok: 96,3% (93,7%; 99,0%)	no.
		2 lata: 95,6% (92,6%; 98,6%)			2 lata: 94,3% (90,9%; 97,6%)	
		3 lata: 94,4% (91,1%; 97,8%)			3 lata: 91,1% (87,0%; 95,1%)	
		4 lata: 92,6% (88,7%; 96,5%)			4 lata: 91,1% (87,0%; 95,1%)	

[^] estymator Kaplana-Meiera

W populacji ITT badania BERENICE 4-letnie IDFS oszacowano na 92,6% (95% CI: 88,7%; 96,5%) i 91,1% (95% CI: 87,0%; 95,1%), odpowiednio w kohortach, które przedoperacyjnie otrzymywały CTH w schematach ddAC i FEC.

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono liczbę odnotowanych zdarzeń pierwszej wznowy inwazyjnej raka piersi, wg rodzaju wznowy lub raka drugiej piersi oraz pierwsze wystąpienia innych pierwotnych nowotworów złośliwych (niestanowiących zdarzeń IDFS). Dane o wznowach przedstawiono w populacji chorych, które rozpoczęły leczenie neoadjuwantowe (populacja oceny bezpieczeństwa).

Tabela 74. Pierwsza wznowa wg umiejscowienia; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

		ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%)
Wznowa		15 (7,5%)	25 (12,6%)
<u>ogółem</u>		<u>2 (1,0%)</u>	<u>4 (2,0%)</u>
Wznowa miejscowa	ta sama pierś, po lumpektomii	0	2 (1,0%)
	pierś przeciwległa, po mastektomii	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Wznowa regionalna		<u>2 (1,0%)</u>	<u>4 (2,0%)</u>

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%)
	węzły chłonne piersiowe wewnętrzne, po tej samej stronie	0	2 (1,0%)
	pachowe węzły chłonne, po tej samej stronie	2 (1,0%)	2 (1,0%)
	węzły chłonne nadobojczykowe, po tej samej stronie	0	1 (0,5%)
Wznowa odległa	<u>ogółem</u>	<u>13 (6,5%)</u>	<u>13 (6,6%)</u>
	skóra, tkanka podskórna i węzły chłonne	3 (1,5%)	2 (1,0%)
	kości	4 (2,0%)	1 (0,5%)
	płuca	1 (0,5%)	3 (1,5%)
	wątroba	1 (0,5%)	1 (0,5%)
	OUN	4 (2,0%)	7 (3,5%)
	inne	2 (1,0%)	0
	<u>ogółem</u>	<u>2 (1,0%)</u>	<u>2 (1,0%)</u>
Drugi pierwotny, inwazyjny rak piersi	piersz prawa	2 (1,0%)	0
	piersz lewa	0	2 (1,0%)
	<u>ogółem</u>	<u>1 (0,5%)</u>	<u>6 (3,0%)</u>
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (poza piersiami)^	rak płuca	0	1 (0,5%)
	rak okrężnicy	0	2 (1,0%)
	chłoniak nieziarniczy	0	1 (0,5%)
	inny	1 (0,5%)	2 (1,0%)

[^] wystąpienie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak piersi) nie stanowiło zdarzenia IDFS

W okresie obserwacji o medianie 64,5 miesiąca wznowę nowotworu odnotowano u 7,5% chorych w kohorcie ddAC→PXL+P+T i u 12,6% chorych w kohorcie FEC→DXL+P+T. Najczęściej stwierdzano wznowy odległe, z częstością, odpowiednio, 6,5% i 6,6% analizowanych kohort. Wznowa w ośrodkowym układzie nerwowym wystąpiła u, odpowiednio, 2,0% i 3,5% chorych w populacji ITT.

8.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki oceny OS w badaniu BERENICE były dostępne dla populacji ITT. Wyniki tej oceny, obejmującej okres od dnia włączenia do badania, neoadjuwant, leczenie chirurgiczne, adjuwant i okres bez leczenia, w okresie obserwacji o medianie 64,5 miesiąca, przedstawiono w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 75. Przeżycie całkowite (OS); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).

Populacja	ddAC→PXL+P+T			FEC→DXL+P+T		
	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]
ITT	bd./199 (bd.)	1 rok: 99,5% (98,5%; 100%)	no.	bd./201 (bd.)	1 rok: 100% (100%; 100%)	no.
		2 lata: 99,0% (97,5%; 100%)			2 lata: 97,9% (95,9%; 99,9%)	
		3 lata: 97,9% (95,8%; 99,9%)			3 lata: 96,4% (93,7%; 99,0%)	
		4 lata: 97,9% (95,8%; 99,9%)			4 lata: 94,8% (91,7%; 97,9%)	
		5 lat: 96,1% (93,3%; 98,9%)			5 lat: 93,8% (90,3%; 97,2%)	

[^] estymator Kaplana-Meiera

W populacji ITT badania BERENICE 5-letnie OS oszacowano na 96,1% (95% CI: 93,3%; 98,9%) i 93,8% (95% CI: 90,3%; 97,2%), odpowiednio w kohortach, które przedoperacyjnie otrzymywały CTH w schematach ddAC i FEC.

Wszystkie zgony w badaniu BERENICE wystąpiły po zakończeniu leczenia (TFFU). Przyczyny zgonów odnotowanych w badaniu zestawiono w tabeli poniżej. Dane o zgonach przedstawiono w populacji chorych, które rozpoczęły leczenie neoadjuwantowe (populacja oceny bezpieczeństwa).

Tabela 76. Zgony; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Punkt końcowy		ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%)
Zgony ogółem		7 (3,5%)	13 (6,6%)
Zgony wg przyczyn	wznowa	0	1 (0,5%)
	progresja	4 (2,0%)	12 (6,1%)
	AE	1 (0,5%)	0
	inna	2 (1,0%) [^]	0

[^] w tym 1 zgon z powodu COVID-19

W badaniu BERENICE wystąpiło ogółem 20 zgonów – 7 (3,5%) w kohorcie ddAC→PXL+P+T i 13 (6,6%) w kohorcie FEC→DXL+P+T. Główną przyczyną zgonów była progresja raka piersi: odpowiednio 4 (2,0%) i 12 (6,1%) w analizowanych kohortach.

8.5 Bezpieczeństwo

Pierwszorzędowym celem badania BERENICE była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego w leczeniu neoadjuwantowym, zdefiniowanego poprzez występowanie niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV oraz zmniejszenia wartości LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$. Niemniej ocenę wyróżnionych punktów końcowych oraz inaczej zdefiniowanych zdarzeń kardiologicznych i zmian wartości LVEF, prowadzono do końca badania i przedstawiono również z wyodrębnieniem okresu leczenia adjuwantowego, TFFU oraz całym okresie leczenia i obserwacji.

Ocena ogólnego profilu bezpieczeństwa stanowiła drugorzędowy cel badania. Zdarzenia niepożądane (AEs; ang. *Adverse Events*) klasyfikowano według kryteriów terminologicznych NCI-CTCAE (*US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.0.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia adjuwantowego zdefiniowano jako te AEs, które wystąpiły od momentu pierwszego podania leku po leczeniu chirurgicznym do 42 dnia po podaniu ostatniej dawki leku.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich chorych włączonych do badania, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku.

Wyniki dostępne były tylko dla całej analizowanej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych cN+.

8.5.1 Profil AEs w okresie leczenia adjuwantowego

8.5.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki ogólnego profilu bezpieczeństwa pod względem występowania kluczowych kategorii AEs w kohortach badania BERENICE w okresie leczenia adjuwantowego, obejmującego (poza szczególnymi przypadkami) wyłącznie 13 cykli pertuzumabu z trastuzumabem, bez chemioterapii.

Tabela 77. Zdarzenia niepożądane w okresie leczenia adjuwantowego – najważniejsze kategorie; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 181), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n (%)
≥ 1 AE	171 (94,5%)	171 (90,0%)
Całkowita liczba AEs (liczba zdarzeń)	1165	1237

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 181), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n (%)
Zgon	0	0
≥1 AE w stopniu ≥3	23 (12,7%)	40 (21,1%)
≥1 ciężkie (z ang. <i>serious</i>) AE	15 (8,3%)	17 (8,9%)
≥1 AE o podejrzanym związku z P lub T	105 (58,0%)	122 (64,2%)
≥1 AE o podejrzanym związku z P	104 (57,5%)	120 (63,2%)
≥1 AE w trakcie wlewu P lub T	3 (1,7%)	1 (0,5%)
≥1 AE w trakcie wlewu P	2 (1,1%)	1 (0,5%)

W okresie leczenia adjuwantowego w badaniu BERENICE co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u większości (>90%) pacjentek: odpowiednio u 94,5% i 90,0% chorych w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T. Odnotowane w tej fazie leczenia AEs w większości miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 lub 2). Co najmniej jedno AE w stopniu 3 lub 4 odnotowano u, odpowiednio, 12,7% i 21,1%, a ciężkie AE – u 8,3% i 8,9% pacjentek z analizowanych kohort.

Co najmniej 1 AE o podejrzanym związku z pertuzumabem zgłoszono w przypadku 57,5% chorych w kohorcie ddAC→PXL+P+T i u 63,2% pacjentek w kohorcie FEC→DXL+P+T. Zdarzenia niepożądane w trakcie wlewu pertuzumabu odnotowano w przypadku, odpowiednio, 1,1% i 0,5% chorych.

8.5.1.2 Najczęściej zgłaszane AEs

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące AEs zgłaszanych najczęściej w fazie adjuwantowej. Informacje były dostępne dla AEs o podejrzanym związku z pertuzumabem lub trastuzumabem oraz dla zdarzeń poważnych (w ≥3 stopniu nasilenia) i ciężkich, niezależnie od podejrzanego przyczyn.

Tabela 78. Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 181), n* (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n* (%)
AEs o podejrzanym związku z pertuzumabem lub trastuzumabem[^]		
Biegunka	13 (7,2%)	35 (18,4%)
Zmniejszenie LVEF	14 (7,7%)	19 (10,0%)
AEs w stopniu nasilenia ≥3[†]		
Zmniejszenie LVEF	5 (2,8%)	6 (3,2%)
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	0	4 (2,1%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 181), n* (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n* (%)
Popromienne uszkodzenie skóry	1 (0,6%)	4 (2,1%)
Nadciśnienie tętnicze	1 (0,6%)	4 (2,1%)
Ciężkie AEs†		
Zmniejszenie LVEF	2 (1,1%)	4 (2,1%)
Zapalenie piersi	2 (1,1%)	0

^ nie podano kryterium przyjętego dla zdarzeń „najczęstszych”;

† AEs zgłoszone u ≥2% w dowolnej z kohort;

‡ AEs zgłoszone u ≥2 chorych w dowolnej z kohort

Wśród zdarzeń przypisywanych stosowanemu w badaniu leczeniu anty-HER2 najczęściej zgłaszano biegunkę (7,2% w kohorcie ddAC→PXL+P+T i 18,4% w kohorcie FEC→DXL+P+T) oraz zmniejszenie LVEF (7,7% i 10,0%). Wśród zdarzeń w co najmniej 3 stopniu nasilenia, niezależnie pod podejrzaną przyczyną, najczęściej w okresie leczenia adjuwantowego raportowano zmniejszenie LVEF (2,8% i 3,2%), nieżyt żołądkowo-jelitowy (2,1% – tylko w kohorcie FEC→DXL+P+T), popromienne uszkodzenie skóry (0,6% i 2,1%) i nadciśnienie tętnicze (0,6% i 2,1%). Najczęstszymi w okresie leczenia adjuwantowego ciężkimi AEs były: zmniejszenie LVEF (1,1% i 2,1%) oraz zapalenie piersi (1,1% – tylko w kohorcie ddAC→PXL+P+T).

8.5.1.3 Zdarzenia podlegające monitorowaniu

W protokole badania BERENICE predefiniowano zdarzenia niepożądane podlegające specjalnemu monitorowaniu. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące występowania zdarzeń tej kategorii w okresie leczenia adjuwantowego.

Tabela 79. Zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu w badaniu, w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Punkt końcowy		ddAC→PXL+P+T (N = 181), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n (%)
Niewydolność serca	ogółem	0	1 (0,5%)
	w stopniu ≥3	0	0
Zmniejszona wartość LVEF	ogółem	15 (8,3%)	20 (10,5%)
	w stopniu ≥3	5 (2,8%)	6 (3,2%)
Biegunka	ogółem	26 (14,4%)	45 (23,7%)
	w stopniu ≥3	0	2 (1,1%)
Wysypka	ogółem	59 (32,6%)	61 (32,1%)
	w stopniu ≥3	0	2 (1,1%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		ddAC→PXL+P+T (N = 181), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 190), n (%)
Nadwrażliwość/anafilaksja†	ogółem	2 (1,1%)	1 (0,5%)
	w stopniu ≥3	0	0
Zapalenie błon śluzowych	ogółem	10 (5,5%)	23 (12,1%)
	w stopniu ≥3	1 (0,6%)	4 (2,1%)
Leukopenia	ogółem	12 (6,6%)	12 (6,3%)
	w stopniu ≥3	0	1 (0,5%)
Zakażenie w przebiegu leukopenii	ogółem	0	1 (0,5%)
	w stopniu ≥3	0	0
Gorączka neutropeniczna	ogółem	0	0
	w stopniu ≥3	0	0
Zakażenie towarzyszące gorączce neutropenicznej	ogółem	0	0
	w stopniu ≥3	0	0
Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	1 (0,6%)	0
	w stopniu ≥3	0	0
Reakcje związane z wlewem [^]	ogółem	7 (3,9%)	14 (7,4%)
	w stopniu ≥3	0	1 (0,5%)

[^] w ocenie badacza;

[†] te same dane dotyczące występowania anafilaksji lub nadwrażliwości w badaniu BERENICE zaprezentowano w publikacji *Swain 2023*; dwa zdarzenia w kohorcie ddAC→PXL+P+T odnotowano w cyklach 7 i 10, a jedno w kohorcie FEC→DXL+P+T – w cyklu 10; u żadnej chorej nie przerwano leczenia z powodu omawianych AEs

W okresie leczenia adjuwantowego najczęściej zgłaszanymi AEs podlegającymi monitorowaniu w obu kohortach badania BERENICE były: wysypka (odnotowana w obu grupach u około 32% pacjentek) oraz biegunka, która występowała częściej w grupie FEC→DXL+P+T (23,7%) niż w grupie ddAC→PXL+P+T (14,4%). Zmniejszenie wartości LVEF dotyczyło odpowiednio 8,3% oraz 10,5% chorych, jednak ciężkie powikłania kardiologiczne i hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna, występowały rzadko lub nie odnotowano ich wcale. W kohorcie FEC→DXL+P+T zaobserwowano wyższą częstość zapalenia błon śluzowych (12,1% względem 5,5%) oraz reakcji związanych z wlewem (7,4% względem 3,9%), przy czym większość raportowanych zdarzeń w obu grupach charakteryzowała się niskim stopniem nasilenia.

8.5.1.4 Modyfikacja leczenia z powodu AE

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania sytuacji, w których konieczne było wycofanie leczenia anty-HER2 lub wstrzymanie bądź opóźnienie podania dawki leku w kohortach badania BERENICE, w okresie leczenia adjuwantowego.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 80. Wstrzymanie/opóźnienie dawki leku anty-HER2 w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Punkt końcowy		ddAC→PXL+P+T, n/N (%)	FEC→DXL+P+T, n/N (%)
Leczenie wycofane z powodu AE	P lub T	9/181 (5,0%)	11/190 (5,8%)
	P	8/181 (4,4%)	10/190 (5,3%)
Dawka wstrzymana/opóźniona z powodu AE	P lub T	23/181 (12,7%)	30/190 (15,8%)
	P	22/181 (12,2%)	28/190 (14,7%)
Wstrzymanie/opóźnienie dawki pertuzumabu z powodu AE	0	164/180 (91,1%)	165/190 (86,8%)
	1	15/180 (8,3%)	20/190 (10,5%)
	2	1/180 (0,6%)	3/190 (1,6%)
	>2	0	2/190 (1,1%)
Wstrzymanie/opóźnienie dawki trastuzumabu z powodu AE	0	165/181 (91,2%)	164/190 (86,3%)
	1	14/181 (7,7%)	22/190 (11,6%)
	2	2/181 (1,1%)	2/190 (1,1%)
	>2	0	2/190 (1,1%)

W okresie leczenia adjuwantowego pertuzumab został wycofany z powodu AEs u, odpowiednio, 4,4% i 5,3% pacjentek w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T, a wstrzymanie/opóźnienie dawki tego leku odnotowano w przypadku 12,2% i 14,7% leczonych chorych. W większości przypadki wstrzymania lub opóźnienia dawek pertuzumabu stanowiły pojedyncze sytuacje – dwa lub więcej tego typu zdarzeń odnotowano w przypadku, odpowiednio, 0,6% i 2,6% chorych z analizowanych kohort.

8.5.2 Profil AEs w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia

W kolejnej tabeli zaprezentowano dostępne dane dotyczące profilu AEs odnotowanych w okresie obserwacji po zakończeniu aktywnego leczenia wczesnego raka piersi w populacji badania BERENICE (TFFU).

Tabela 81. Zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji po zakończeniu badania (TFFU); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%)
≥1 AE	3 (1,5%)	7 (3,5%)
≥1 AE w stopniu ≥3	2 (1,0%)	5 (2,5%)
≥1 ciężkie (z ang. <i>serious</i>) AE	3 (1,5%)	7 (3,5%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (inny niż rak piersi)	0	6 (3,0%) [^]

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%)
Zgon	7 (3,5%)	13 (6,6%)
Zgon z powodu AE	1 (0,5%)	0
Zmniejszenie LVEF (w dowolnym stopniu)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Niewydolność serca (w dowolnym stopniu)	0	1 (0,5%)

[^] szpiczak plazmocytowy (n = 2; 1,0%), gruczolakorak jelita grubego (n = 1; 0,5%), rak podstawnocomórkowy skóry (n = 1; 0,5%), rak jelita grubego (n = 1; 0,5%), chłoniak nieziarniczy (n = 1; 0,5%)

Po zakończeniu aktywnego leczenia w kohortach badania BERENICE zgłoszono co najmniej jedno AE u, odpowiednio, 1,5% i 3,5% pacjentek w grupach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T. Zdarzenia w stopniu ≥ 3 raportowano z częstością, odpowiednio, 1,0% i 2,5%, a zdarzenia ciężkie – 1,5% i 3,5%.

Wyłącznie w kohorcie FEC→DXL+P+T odnotowano wystąpienie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego – u 6 (3,0%) chorych w tej grupie.

Wszystkie zgony w badaniu BERENICE wystąpiły w okresie TFFU, po 7 i 13, odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T. Z tego tylko 1 zgon (w kohorcie ddAC→PXL+P+T; 0,5%) nastąpił z powodu AE.

Zmniejszenie LVEF, jak i niewydolność serca, w okresie TFFU zgłoszono u pojedynczych chorych: po 1 przypadku ubytku LVEF (0,5%) w obu kohortach i niewydolność serca u 1 pacjentki (0,5%) w kohorcie FEC→DXL+P+T.

8.5.3 Bezpieczeństwo kardiologiczne w okresie leczenia adjuwantowego, po leczeniu i w całym okresie leczenia okołooperacyjnego

8.5.3.1 AEs kardiologiczne

Wyniki oceny zdarzeń kardiologicznych w badaniu BERENICE, w postaci niewydolności serca i spadku wartości LVEF, z wyodrębnieniem okresu leczenia adjuwantowego oraz dla TFFU i całego okresu obserwacji w badaniu, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Zdarzenia kardiologiczne; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).

Zdarzenie kardiologiczne	ddAC→PXL+P+T, n/N (%)	FEC→DXL+P+T, n/N (%)
Okres leczenia adjuwantowego		
Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	0	1/190 (0,5%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zdarzenie kardiologiczne	ddAC→PXL+P+T, n/N (%)	FEC→DXL+P+T, n/N (%)
Niewydolność serca w dowolnej klasie NYHA	0	2/190 (1,1%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ [^]	14/181 (7,7%)	20/190 (10,5%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$, potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach ECHO lub MUGA [^]	5/181 (2,8%)	6/190 (3,2%)
≥ 1 istotny spadek LVEF (potwierdzony lub niepotwierdzony) [†]	9*/181 (5,0%)	14*/190 (7,4%)
Zmniejszenie LVEF, w dowolnym stopniu	15/181 (8,3%)	20/190 (10,5%)
Okres obserwacji bez leczenia (TFFU)		
Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	0	1/198 (0,5%)
Niewydolność serca w dowolnej klasie NYHA	0	1/198 (0,5%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ [^]	12/199 (6,0%)	7/198 (3,5%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$, potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach ECHO lub MUGA [^]	6/199 (3,0%)	2/198 (1,0%)
≥ 1 istotny spadek LVEF (potwierdzony lub niepotwierdzony)	6*/199 (3,0%)	5*/198 (2,5%)
Cały okres obserwacji w badaniu (neoadjuwant + adjuwant + TFFU)		
Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	3/199 (1,5%)	2/198 (1,0%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ [^]	27/199 (13,6%)	24/198 (12,1%)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

[^] z uwzględnieniem zdarzeń objawowych i bezobjawowych; u niektórych chorych wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie, w różnych fazach badania;

[†] suma potwierdzonych i niepotwierdzonych (tj. stwierdzonych w pojedynczym badaniu) istotnych spadków wartości LVEF (NCT02132949)

Niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA w okresie leczenia adjuwantowego wystąpiła u 1 (1,5%) chorej w kohorcie FEC→DXL+P+T. Dodatkowo u 1 chorej, również w kohorcie FEC→DXL+P+T, oceniane zdarzenie wystąpiło w okresie TFFU. W całym okresie obserwacji w badaniu, z uwzględnieniem leczenia neoadjuwantowego, w którym zastosowano również CTH opartą na antracyklinach, niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA odnotowano u 3 (1,5%) i 2 (1,0%) chorych, odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T.

Niewydolność serca w dowolnej klasie NYHA w okresie leczenia adjuwantowego odnotowano wyłącznie w kohorcie FEC→DXL+P+T, u 2 (1,1%) chorych, a podczas TFFU – u 1 (0,5%) pacjentki w tej samej kohorcie. Nie podano informacji o liczbie chorych, u których wystąpiła niewydolność serca w całym okresie badania.

Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $<50\%$ w okresie leczenia adjuwantowego raportowano u 7,7% pacjentek w kohorcie ddAC→PXL+P+T i u 10,5% chorych w kohorcie FEC→DXL+P+T; tak samo zdefiniowanych zdarzeń potwierdzonych w dwóch kolejnych badaniach – odpowiednio u 2,8% i 3,2%; a ≥ 1 „istotny” spadek LVEF (potwierdzony lub niepotwierdzony) – u 5,0% i 7,4%

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

chorych. W okresie TFFU zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$ w okresie leczenia odnotowano w przypadku, odpowiednio, 6,0% i 3,5% chorych; zdarzeń potwierdzonych – u 3,0% i 1,0% chorych; ≥ 1 „istotny” spadek LVEF – u 3,0% i 2,5% chorych. W całym okresie obserwacji w badaniu zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$ stwierdzono u 13,6% i 12,1% pacjentek, odpowiednio w kohortach ddAC $\rightarrow$ PXL+P+T i FEC $\rightarrow$ DXL+P+T.

W publikacji *Dang 2022* podano ponadto informację, że 92,3% (24/26) spośród wszystkich epizodów obniżenia LVEF w kohorcie ddAC $\rightarrow$ PXL+P+T i 100% (26/26) takich zdarzeń w kohorcie FEC $\rightarrow$ DXL+P+T ustąpiło. Wskaźniki ustąpienia objawów niewydolności serca w klasie NYHA II-IV wyniosły, odpowiednio, 80,0% (4/5) i 100% (3/3).

8.5.3.2 Czas do wystąpienia AEs kardiologicznych

W kolejnej tabeli przedstawiono zebrane w badaniu BERENICE dane dotyczące czasu do wystąpienia oraz fazy leczenia/badania, w którym odnotowano pierwsze zdarzenie niewydolności serca III/IV st. wg NYHA i pierwszy epizod obniżenia LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$.

Tabela 83. Czas do wystąpienia zdarzeń kardiologicznych; badanie BERENICE, analiza końcowa (*Dang 2022*).

	ddAC $\rightarrow$ PXL+P+T (N = 199), n (%)	FEC $\rightarrow$ DXL+P+T (N = 198), n (%)
Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA		
Czas do pierwszego zdarzenia po przyjęciu pierwszej dawki leku		
<0,5 roku	3 (1,5%)	0
$\geq 0,5$ do <1 roku	0	1 (0,5%)
≥ 1 roku	0	1 (0,5%)
Faza badania, w której wystąpiło pierwsze zdarzenie po przyjęciu pierwszej dawki leku		
Neoadjuwant	3 (1,5%)	0
• Przed rozpoczęciem leczenia anty-HER2	0	0
• W trakcie leczenia anty-HER2	3 (1,5%)	0
Adjuwant	0	1 (0,5%)
TFFU	0	1 (0,5%)
Zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$		
Czas do pierwszego zdarzenia po przyjęciu pierwszej dawki leku		
<0,5 roku	13 (6,5%)	4 (2,0%)
$\geq 0,5$ do <1 roku	10 (5,0%)	12 (6,1%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	ddAC→PXL+P+T (N = 199), n (%*)	FEC→DXL+P+T (N = 198), n (%*)
≥1 roku	4 (2,0%)	8 (4,0%)
Faza badania, w której wystąpiło pierwsze zdarzenie po przyjęciu pierwszej dawki leku		
Neoadjuwant	14 (7,0%)	4 (2,0%)
• Przed rozpoczęciem leczenia anty-HER2	0 (0,0%)	1 (0,5%)
• W trakcie leczenia anty-HER2	14 (7,0%)	3 (1,5%)
Adjuwant	11 (5,5%)	18 (9,1%)
TFFU	2 (1,0%)	2 (1,0%)

Najwięcej pierwszorazowych zdarzeń niewydolności serca klasy III/IV wg NYHA (n = 3) miało miejsce w okresie leczenia neoadjuwantowego, w którym poza lekami anty-HER2 stosowana była również chemioterapia oparta na antracyklinach. Dwa pojedyncze zdarzenia wystąpiły ponadto w kohorcie FEC→DXL+P+T w fazie leczenia adjuwantowego i TFFU.

W przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako „zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p. względem wartości wyjściowej do <50%” w kohorcie ddAC→PXL+P+T najwięcej zdarzeń pierwszorazowych odnotowano w trakcie leczenia neoadjuwantowego (7,0%), a następnie – adjuwantowego (5,5%); w fazie TFFU oceniane zdarzenie było najrzadsze (1,0%). W kohorcie FEC→DXL+P+T najwięcej takich zdarzeń obserwowano w fazie leczenia adjuwantowego (9,1%), występowanie w pozostałych fazach badania było rzadsze (leczenie neoadjuwantowe – 2,0%; TFFU – 1,0%).

8.5.3.3 Zmiana LVEF

W ramach oceny bezpieczeństwa kardiologicznego w badaniu BERENICE przeprowadzono analizę średnich zmian wartości LVEF w obserwowanych kohortach, w trakcie całego leczenia okołoperacyjnego, jak i w okresie TFFU, względem wartości wyjściowej. Wyniki tej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Średnia zmiana LVEF względem wartości wyjściowej w kolejnych wizytach; badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022).

Moment obserwacji		ddAC→PXL+P+T (N = 199)		FEC→DXL+P+T (N = 198)	
		N	Średnia (95% CI) [p.p.]	N	Średnia (95% CI) [p.p.]
Leczenie neoadjuwantowe	Cykl 5 dzień 1	192	-1,04 (-1,78; -0,30)	193	-0,91 (-1,06; 0,68)
	Cykl 7 dzień 1	176	-3,23 (-4,25; -2,21)	187	-2,11 (-3,16; -1,05)
Leczenie adjuwantowe	Cykl 9 dzień 1	176	-2,56 (-3,47; -1,65)	182	-2,48 (-3,50; -1,47)
	Cykl 12 dzień 1	170	-3,59 (-4,54; -2,64)	176	-3,24 (-4,29; -2,20)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Moment obserwacji		ddAC→PXL+P+T (N = 199)		FEC→DXL+P+T (N = 198)	
		N	Średnia (95% CI) [p.p.]	N	Średnia (95% CI) [p.p.]
TFFU	Cykl 15 dzień 1	155	-3,79 (-4,74;-2,83)	169	-3,17 (-4,24;-2,09)
	Cykl 18 dzień 1	156	-3,93 (-4,89;-2,96)	167	-3,50 (-4,57;-2,42)
	miesiąc 3	16	-5,23 (-10,16;-0,30)	16	-6,07 (-11,57;-0,57)
	miesiąc 6	156	-2,25 (-3,40;-1,11)	162	-1,76 (-2,95;-0,57)
	miesiąc 12	161	-2,04 (-3,10;-0,98)	156	-2,58 (-3,68;-1,48)
	miesiąc 18	149	-1,46 (-2,50;-0,41)	150	-2,02 (-3,05;-0,98)
	miesiąc 24	143	-1,67 (-2,76;-0,59)	155	-2,00 (-3,21;-0,80)
	miesiąc 36	125	-2,40 (-3,61;-1,19)	145	-2,18 (-3,4;-0,95)
	miesiąc 48	91	-2,33 (-3,67;-0,98)	121	-2,01 (-3,34;-0,69)

W trakcie leczenia anty-HER2, tj. pomiędzy cyklami 5 a 18, obserwowano stopniowe zmniejszanie się średnich wartości LVEF w obserwowanych kohortach, a następnie powrót do wartości bliskich wyjściowym w okresie obserwacji po leczeniu. W żadnym momencie średni spadek LVEF nie zbliżył się do istotnej klinicznie wartości ubytku o 10 p.p. Największy spadek, o 5,23 (95% CI: 0,30; 10,16) i o 6,07 (95% CI: 0,57; 11,57) p.p., odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T, LVEF odnotowano w 3 miesiącu obserwacji bez leczenia, jednak była to wizyta, na której pojawiły się tylko 32 pacjentki (po 16 z obu kohort), wobec czego wspomniane oszacowania zmian cechują się bardzo dużą niepewnością (szerokie 95% CI). We wszystkich pozostałych punktach czasowych wartości średnich zmian LVEF pozostawały w zakresie od -3,93 do -1,04 w kohorcie ddAC→PXL+P+T i od -3,50 do -0,91 w kohorcie FEC→DXL+P+T, a dolne granice 95% CI nie przekraczały 5 p.p. W momencie ostatniej oceny średnia wartość LVEF była niższa od wartości wyjściowej o przeciętnie 2,33 (95% CI: 0,98; 3,67) w kohorcie ddAC→PXL+P+T i o 2,01 (95% CI: 0,69; 3,34) w kohorcie FEC→DXL+P+T.

9 Badania obserwacyjne (NeoPearl)

9.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie NeoPearl to wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (kategoria IIID). Jest to badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, z ang. *real-world data*) – analiza została przeprowadzona poprzez retrospektywne pobranie zanonimizowanych danych demograficznych, kliniczno-patologicznych oraz dotyczących wyników leczenia z dokumentacji medycznej. Badanie prowadzono w 17 włoskich ośrodkach onkologicznych dysponujących certyfikowanym, wielodyscyplinarnym zespołem ds. leczenia raka piersi w ramach sieci *InterBreast Network*. Badanie oceniało praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu z lub bez pertuzumabu (porównywane kohorty) w leczeniu neoadjuwantowym oraz jego kontynuację także po operacji w ramach terapii adjuwantowej. W analizie własnej pomijano dane i wyniki dotyczące wyłącznie fazy neoadjuwantowej.

Analizie poddano populację chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z nadekspresją HER2 w stadium II lub III. W badaniu wyróżniono 2 kohorty:

- **Kohorta P+T+CTH (eksperymentalna):** pacjentki, u których zastosowano terapię okołoopercyjną obejmującą pertuzumab, trastuzumab i chemioterapię (137 chorych),
- **Kohorta T+CTH (kontrolna):** pacjentki poddane terapii okołoopercyjnej z użyciem trastuzumabu i chemioterapii, bez dodania pertuzumabu (134 chore).

Przydział pacjentów do konkretnej interwencji (terapia z pertuzumabem lub bez niego) nie był wynikiem celowego losowania (randomizacji), lecz niezależnych decyzji klinicznych w ośrodkach leczenia. Obie grupy pochodzą z tego samego rejestru oraz dotyczą tego samego okresu oceny.

Autorzy badania zadeklarowali brak jakichkolwiek relacji komercyjnych lub finansowych, które mogłyby zostać zinterpretowane jako potencjalny konflikt interesów.

Tabela 85. Charakterystyka metodyki badania NeoPearl; P+T+CTH vs T+CTH.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT; punktacja NOS	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
NeoPearl (EudraCT no: 2022-001494-30)	<i>superiority</i>	IIID; 1. **** 2. ** 3. ***	mediana 59,5 mies. (95% CI: 53,2; 65,9)	brak*	P+T+CTH: N=137, T+CTH: N=134	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	17 (Włochy)	brak

* wielkość badanej grupy nie opierała się na formalnym wyliczeniu niezbędnej mocy przed przystąpieniem do analizy, co wynikało z faktu retrospektywnego zbierania wszystkich dostępnych danych od kolejnych pacjentów spełniających kryteria, co ostatecznie pozwoliło włączyć do badania ogólną populację 271 pacjentów.

Analiza została wykonana dla odcięcia danych 20 września 2022 r., przy medianie okresu obserwacji 59,5 miesięcy (95% CI: 53,2; 65,9) – był to okres wystarczająco długi do oceny zakładanego 5-letniego EFS.

Tabela 86. Źródła danych prezentujące wyniki badania NeoPearl.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
NeoPearl	<i>Fabbri 2023</i>	DCO: 20.09.2022, FU: 59,5 mies. (95% CI: 53,2; 65,9)	Główna publikacja prezentująca opis metodyki badania oraz uzyskane wyniki

W badaniu NeoPearl pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek tpCR, zdefiniowany jako brak resztkowego inwazyjnego lub *in situ* guza w piersi (ypT0/Tis) i węzłach chłonnych pachowych (ypN0) po operacji, oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), mierzone od dnia resekcji chirurgicznej do nawrotu choroby, wystąpienia przerzutów lub zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji ogólnej. Zaplanowano również analizę eksploracyjną mającą na celu ocenę odsetka tpCR i EFS w zależności od wyjściowego stanu węzłów chłonnych pachowych (klinicznie ujemny lub dodatni). Pacjentki, u których nie stwierdzono progresji choroby lub które zmarły, były cenzorowane w momencie analizy (data odcięcia danych: 20 września 2022 r.). Ze względu na cele niniejszego raportu – ocena terapii adjuwantowej – dane dotyczące tpCR nie zostały wykorzystane, ponieważ dotyczyły wyników terapii neoadjuwantowej.

W związku z nierównomiernym rozkładem czynników prognostycznych na niekorzyść grupy z pertuzumabem (istotnie częstsze występowanie zajętych węzłów chłonnych i zaawansowania w stadium III), autorzy wykonali dopasowanie kohort za pomocą PSM (ang. *Propensity Score Matching*) [1:1, metoda „najbliższego sąsiada”]. Do porównań w zakresie zmiennych katerycznych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona, natomiast zmienne ciągłe oceniano testem U Manna-Whitneya. Analizy wpływu poszczególnych zmiennych oceniano modelem regresji logistycznej, modelem proporcjonalnego hazardu Coxa oraz estymatorem Kaplana-Meiera z testem log-rank.

Badanie uzyskało maksymalną ocenę 9 możliwych gwiazdek w skali NOS dla badań kohortowych, co świadczy o bardzo wysokiej jakości metodycznej, szczególnie dzięki zastosowaniu techniki PSM do dopasowania grup, mimo typowych ograniczeń dla badań retrospektywnych. Pod względem doboru pacjentek stwierdzono, że próba była reprezentatywna dla populacji – badanie włączało kolejne (ang. *consecutive*), kwalifikujące się przypadki z 17 różnych ośrodków onkologicznych we Włoszech, co stanowi dobrą reprezentację docelowej populacji chorych na wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Do grupy niepoddanej ekspozycji (w tym wypadku kohorty bez pertuzumabu) wybrano pacjentki z tej samej populacji, rekrutowane z tych samych ośrodków, w tym samym okresie. Stopień narażenia pacjentów na badany czynnik oceniano na podstawie wiarygodnej dokumentacji medycznej. Dodatkowo, badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania – punktami końcowymi była tpCR oceniana dopiero po operacji oraz 5-letnie EFS. Mimo iż wyjściowo grupa kontrolna nie była identyczna pod względem niektórych czynników determinujących stan zdrowia – badanie było retrospektywne i wyjściowo istniała nierównowaga (u większego odsetka chorych w grupie z pertuzumabem obecne było zajęcie węzłów chłonnych oraz III stadium choroby) autorzy zastosowali dopasowanie populacji metodą PSM, aby zminimalizować błąd selekcji między kohortami, a w analizach wykorzystano wieloczynnikową regresję logistyczną i model Coxa. Pod względem oceny efektów zdrowotnych, punkty końcowe oceniane były w sposób obiektywny (ocena opierała się na obiektywnych badaniach histopatologicznych wycinków z piersi i węzłów chłonnych, wykonywanych w ośrodkach). Okres obserwacji był wystarczająco długi (mediana 59,5 mies.) do oceny zakładanego 5-letniego EFS. Badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentek, u których obserwację rozpoczęto – wszystkie z 271 włączonych (w okresie od marca 2014 do kwietnia 2021) pacjentek przeszły resekcję chirurgiczną i były poddane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii: 137 (51%) w kohorcie P+T+CTH i 134 (49%) w kohorcie T+CTH. Mediana czasu do operacji od rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej była istotnie krótsza u chorych leczonych P+T+CTH niż T+CTH, odpowiednio 23,0 tygodnie (95% CI: 22,0; 24,3) vs 25,5 tygodni (95% CI: 25,1; 25,8), $p < 0,001$. Poniżej informacje o przepływie.

Tabela 87. Przepływ pacjentów w badaniu NeoPearl.

Parametr	NeoPearl	
	P+T+CTH	T+CTH
Ramy czasowe badania	Marzec 2014 – kwiecień 2021	
Włączenie do badania	271	
	137 (51%)	134 (49%)
Analiza skuteczności	137 (51%)	134 (49%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	NeoPearl	
	P+T+CTH	T+CTH
Analiza bezpieczeństwa	137 (51%)	134 (49%)

9.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Pacjentki do badania NeoPearl kwalifikowano na podstawie dokumentacji medycznej. Dane pochodziły z 17 włoskich ośrodków onkologicznych dysponujących certyfikowanym, wielodyscyplinarnym zespołem ds. leczenia raka piersi w ramach sieci *InterBreast Network*. Do badania włączano dorosłe chore na inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego (w II lub III stadium wg kryteriów AJCC). Wszystkie badania histopatologiczne przeprowadzano w placówkach obwodowych, status HER2 oceniano metodą IHC oraz hybrydyzacją *in situ* wg wytycznych ASCO/CAP.

Wszystkie włączane chore musiały otrzymać wcześniej chemioterapię neoadjuwantową ukierunkowaną na HER2 (przynajmniej 2 cykle, ale nie więcej niż 8). Następnie, przed zakwalifikowaniem do interwencji chirurgicznej, musiały przejść ponowną ocenę kliniczną. Wymagano również udokumentowanej wyjściowej oraz polekowej oceny frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego.

Od marca 2019 roku pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1).

Autorzy publikacji nie przedstawili osobnej, formalnej listy kryteriów wykluczenia. Ze względu na retrospektywny charakter badania przedstawiono tylko kryteria, na podstawie których pacjentki były włączane. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 88. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania NeoPearl.

Kryteria selekcji	NeoPearl
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Inwazyjny rak piersi o udokumentowanym histologicznym statusie HER2-dodatnim ▪ Miejscowo zaawansowana choroba (stadium II lub III, wg kryteriów AJCC 8 edycja)* ▪ Otrzymanie ≥ 2 i max 8 cykli chemioterapii neoadjuwantowej ukierunkowanej na HER2 ▪ Odpowiednia przedoperacyjna ponowna ocena kliniczna przed zakwalifikowaniem do interwencji chirurgicznej piersi ▪ Udokumentowana wyjściowa oraz polekowa ocena frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego (LVEF) ▪ Od marca 2019 roku pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1)

Kryteria selekcji	NeoPearl
Kryteria wykluczenia	■ Autorzy publikacji nie przedstawili osobnej, formalnej listy kryteriów wykluczenia
* Ocena stopnia zaawansowania choroby obejmowała obrazowanie piersi metodą rezonansu magnetycznego przed i po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej.	

9.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W okresie od marca 2014 do kwietnia 2021 roku do badania NeoPearl włączono 271 kolejnych pacjentek spełniających kryteria selekcji – 134 chorych (49%) otrzymało standardową chemioterapię z trastuzumabem (kohorta T+CTH), a 137 chorych (51%) otrzymało schemat poszerzony o pertuzumab (grupa P+T+CTH).

Rozkład cech klinicznych i patologicznych był w większości jednorodny w obu kohortach, z wyjątkiem zajętych węzłów chłonnych pachowych i III stopnia zaawansowania choroby, które występowały istotnie częściej w podgrupie P+T+CTH. Chorobę w III stadium zdiagnozowano u 43,1% chorych w ramieniu P+T+CTH w porównaniu do 27,6% w ramieniu T+CTH. Z kolei brak zajęcia węzłów chłonnych (N0) dotyczył 64,2% chorych w grupie kontrolnej (T+CTH), podczas gdy w grupie pertuzumabu (P+T+CTH) było to zaledwie 25,5%. Ze względu na fakt, że obie te zmienne stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne, populacja ogólna była obciążona nierównowagą na niekorzyść w ramieniu z pertuzumabem.

Włączona populacja charakteryzowała się średnim wiekiem wynoszącym w obu grupach blisko 52 lata. Zdecydowana większość badanych znajdowała się w bardzo dobrym stanie ogólnym, ocenianym na 0 punktów w skali sprawności ECOG (84,3% w kohorcie T+CTH i 91,2% w kohorcie P+T+CTH). Istotnym kryterium bezpieczeństwa w kontekście stosowanych leków był stan kardiologiczny – u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej udokumentowano prawidłową czynność serca, co zdefiniowano jako frakcję wyrzutową lewej komory > 55%.

Pod względem oceny histopatologicznej dominował rak przewodowy, który zdiagnozowano u ponad 95% przypadków w całej populacji. Nowotwory te wykazywały wysoką agresywność: u ponad 70% chorych odnotowano 3 stopień złośliwości histologicznej, a u ponad 91% pacjentek w obu ramionach stwierdzono wysoki indeks proliferacyjny (ekspresja Ki-67 $\geq 20\%$). Status receptora HER2 był silnie dodatni (oceniany jako 3+ w badaniu IHC) u około 75-77% chorych w zależności od grupy. Receptory estrogenowe były dodatnie u 64,9% pacjentów w grupie T+CT i 55,5% w grupie P+T+CTH, natomiast receptory progesteronowe były dodatnie odpowiednio u 41,1% i 36,5% chorych. W większości przypadków

kwalifikacja chirurgiczna przed leczeniem zakładała zmodyfikowaną radykalną mastektomię – dotyczyło to około połowy włączonych pacjentek w obu grupach.

Mediana czasu do operacji od rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej była istotnie krótsza u chorych leczonych P+T+CTH niż T+CTH, odpowiednio 23,0 tygodnie (95% CI: 22,0; 24,3) vs 25,5 tygodni (95% CI: 25,1; 25,8), $p < 0,001$. Patologiczną odpowiedź całkowitą po leczeniu neoadjuwantowym uzyskało istotnie więcej chorych leczonych P+T+CTH w porównaniu do kohorty T+CTH, odpowiednio 62,0% vs 49,2%, $p = 0,038$, również w populacji pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi (cN+): odpowiednio 65,7% (95% CI: 56,9; 75,5) vs 37,5% (95% CI: 25,0; 52,1), $p = 0,001$. Skutkowało to tym, że grupy w momencie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego nie były jednorodne.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę włączonej populacji. Przedstawiono charakterystykę populacji ogólnej oraz charakterystykę populacji dopasowanej metodą PSM (ang. *propensity score matching*), w której również wykonywano analizę.

Tabela 89. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania NeoPearl.

Parametr		Populacja ogólna			Populacja dopasowana (PSM)		
		P+T+CTH, N=134	T+CTH, N=137	p	P+T+CTH, N=83	T+CTH, N=83	p
Charakterystyka populacji przed randomizacją							
Wiek [lata]	Średnia (SD)	51,8 (11,2)	51,9 (12,3)	0,921	50,3 (10,7)	53,8 (13,2)	0,056
	<40 lat	19 (13,9%)	23 (17,2%)	0,454	13 (15,7%)	14 (16,9%)	0,833
Status menopauzalny	przed menopauzą	62 (45,3%)	72 (53,7%)	0,163	41 (49,4%)	44 (53,0%)	0,641
	po menopauzie	75 (54,7%)	62 (46,3%)		42 (50,6%)	39 (47,0%)	
BMI [kg/m²]	Średnia (SD)	26,15 (5,28)	24,37 (4,91)	0,231	27,70 (5,50)	22,96 (4,62)	0,649
	>25	69 (50,4%)	72 (53,7%)	0,579	36 (53,4%)	42 (50,6%)	0,351
Skala sprawności ECOG	0	125 (91,2%)	113 (84,3%)	0,082	75 (90,4%)	66 (79,5%)	0,051
	1	12 (8,8%)	21 (15,7%)		8 (9,6%)	17 (20,5%)	
Typ histologiczny	przewodowy	132 (96,3%)	128 (95,5%)	0,22	81 (97,6%)	77 (92,8%)	0,147
	zrązkowy	3 (2,2%)	6 (4,5%)		2 (2,4%)	6 (7,2%)	
	inny	2 (1,5%)	–		–	–	
Stadium guza	T1	12 (8,8%)	15 (11,2%)	0,533	7 (8,4%)	11 (13,3%)	0,661
	T2	83 (60,6%)	78 (58,2%)		47 (56,6%)	42 (50,6%)	
	T3	25 (18,2%)	30 (22,4%)		17 (20,5%)	20 (24,1%)	
	T4	17 (12,4%)	11 (8,2%)		12 (14,5%)	10 (12,0%)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr		Populacja ogólna			Populacja dopasowana (PSM)		
		P+T+CTH, N=134	T+CTH, N=137	p	P+T+CTH, N=83	T+CTH, N=83	p
Status węzłów chłonnych	N0	35 (25,5%)	86 (64,2%)	<0,001	35 (42,2%)	35 (42,2%)	1
	N1	72 (52,5%)	37 (27,6%)		37 (44,6%)	37 (44,6%)	
	N2	27 (19,7%)	11 (8,2%)		11 (13,3%)	11 (13,3%)	
	N3	3 (2,2%)	—		—	—	
Grupa zaawanso- wania	II	78 (56,9%)	97 (72,4%)	0,008	47 (56,6%)	47 (56,6%)	1
	III	59 (43,1%)	37 (27,6%)		36 (43,4%)	36 (43,4%)	
Stopień złośliwości (Grading)	2	36 (26,3%)	35 (26,1%)	0,976	24 (28,9%)	23 (27,7%)	0,863
	3	101 (73,7%)	99 (73,9%)		59 (71,1%)	60 (72,3%)	
Status receptora ER	ujemny	61 (44,5%)	47 (35,1%)	0,112	33 (39,8%)	31 (37,3%)	0,750
	dodatni	76 (55,5%)	87 (64,9%)		50 (60,2%)	52 (62,7%)	
Status receptora PgR	ujemny	87 (63,5%)	79 (58,9%)	0,442	48 (57,8%)	48 (57,8%)	1
	dodatni	50 (36,5%)	55 (41,1%)		35 (42,2%)	35 (42,2%)	
Ekspresja Ki-67	<20%	12 (8,8%)	6 (4,5%)	0,157	7 (8,4%)	3 (3,6%)	0,192
	≥20%	125 (91,2%)	128 (95,5%)		76 (91,6%)	80 (96,4%)	
Status HER2	3+	103 (75,2%)	103 (76,9%)	0,536	55 (66,3%)	66 (79,5%)	0,055
	2+	34 (24,8%)	31 (23,1%)		28 (33,7%)	17 (20,5%)	
Planowana opera- cja	oszczędzająca piers	69 (50,4%)	62 (46,3%)	0,500	40 (48,2%)	31 (37,3%)	0,158
	zmodyfiko- wana radykalna mastektomia	68 (49,6%)	72 (53,7%)		43 (51,8%)	52 (62,7%)	
Charakterystyka populacji po operacji							
Czas do operacji [tyg.]	Mediana (95% CI)	23,0 (22,0; 24,3)	25,5 (25,1; 25,8)	<0,001			
Uzyskanie tpCR	n (%)	85 (62,0%)	66 (49,2%)	0,038	46 (55,4%)	37 (44,6%)	0,162
Uzyskanie tpCR, chore z zajętymi węzłami chłonnymi	% (95% CI)	65,7% (56,9; 75,5)	37,5% (25,0; 52,1)	0,001			

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

Wszystkie oceniane pacjentki otrzymały leczenie neoadjuwantowe, a następnie poddane zostały operacji chirurgicznej, po której kontynuowano leczenie anty-HER2 w ramach terapii adjuwantowej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W ramach leczenia neoadjuwantowego pacjentki otrzymywały terapię trastuzumabem z chemioterapią, z lub bez pertuzumabu (T+CTH lub P+T+CTH). Trastuzumab rozpoczynano dawką nasycającą 8 mg/kg mc., a następnie kontynuowano dawkowanie 6 mg/kg mc. w cyklach 21-dniowych, bądź alternatywnie zaczynano od 4 mg/kg mc. i kontynuowano lek w dawce 2 mg/kg mc. co tydzień. Pertuzumab podawano pacjentkom w dawce nasycającej 840 mg, a następnie kontynuowano w dawce 420 mg co 21 dni. Schemat chemioterapii dobierał indywidualnie lekarz prowadzący.

Po operacji pacjentkom wdrażano leczenie adjuwantowe anty-HER2. Składała się na niego monoterapia trastuzumabem w kohorcie T+CTH oraz dwulekowa terapia trastuzumabem z pertuzumabem w kohorcie P+T+CTH. Zmiana zaleceń klinicznych od marca 2019 r. spowodowała także włączenie pacjentek z inwazyjną chorobą resztkową do leczenia przy pomocy trastuzumabu emtanzyny (T-DM1). Zgodnie z decyzjami klinicznymi pacjentki były poddawane również radioterapii i terapii hormonalnej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanej w badaniu NeoPearl.

Tabela 90. Opis interwencji stosowanych w badaniu NeoPearl.

Etap leczenia	P+T+CTH	T+CTH
Czas trwania: 2-8 cykli chemioterapii i terapii celowanej na HER2		
Etap leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego)	• Pertuzumab (P) + Trastuzumab (T) – podwójna blokada HER2 • Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna	• Trastuzumab (T) • Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna
	– Pertuzumab: podawany dożylnie (IV), dawka nasycająca 840 mg, a następnie dawka podtrzymująca 420 mg co 21 dni – Trastuzumab: podawany dożylnie (IV) w dawce nasycającej 8 mg/kg mc., a następnie dawka 6 mg/kg mc. co 21 dni (lub w schemacie tygodniowym: 4 mg/kg mc. dawka nasycająca, potem 2 mg/kg mc.).	
Etap chirurgiczny	• Po zakończeniu zaplanowanej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego (zazwyczaj w ciągu 3-6 tygodni od ostatniej dawki) • Zakres operacji zależał od odpowiedzi klinicznej na leczenie przedoperacyjne: ▪ Mastektomia: u pacjentek, u których mimo leczenia nie udało się uzyskać warunków do oszczędzenia piersi, ▪ BCS: gdy odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe pozwoliła na bezpieczną resekcję guza z marginesem przy zachowaniu piersi.	
Etap leczenia adjuwantowego (pooperacyjnego)	• Kontynuacja wcześniejszej terapii anty-HER2 • Czas trwania: łącznie do 1 roku (około 18 cykli łącznie z etapem przedoperacyjnym) • Pertuzumab + Trastuzumab +/-CTH (antracyklina) • Trastuzumab +/-CTH (antracyklina)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap leczenia	P+T+CTH	T+CTH
	- Intensyfikacja terapii: Od marca 2019 r., zgodnie z nowymi wytycznymi, pacjentki, u których nie osiągnięto tpCR (obecna choroba resztkowa w preparacie pooperacyjnym), mogły otrzymać trastuzumab emtanzynę (T-DM1) zamiast standardowej blokady HER2 - Terapie wspomagające: - Radioterapia: Stosowana zgodnie z lokalnymi standardami ośrodków (obowiązkowa po operacjach oszczędzających). - Hormonoterapia: U pacjentek z dodatnim statusem receptorów steroidowych (ER+ i/lub PgR+) wdrażano leczenie hormonalne (np. tamoksyfen lub inhibitory aromatazy).	

9.3.1 Ekspozycja na leczenie

Rzeczywista ekspozycja na leczenie różniła się między grupami.

Zastosowane leczenie neoadjuwantowe znacząco różniło się między obiema kohortami. Mediana czasu trwania leczenia przedoperacyjnego była krótsza w grupie z pertuzumabem (18,5 tygodnia) w porównaniu do grupy kontrolnej bez pertuzumabu (21,3 tygodnia). W kohorcie T+CTH antracykliny podawano niemal wszystkim pacjentom (94,8%), podczas gdy w kohorcie P+T+CTH odsetek ten był znacznie niższy (62,8%). Karboplatynę stosowano rzadko w obu grupach (odpowiednio 2,9% vs 7,5%). Z kolei w przypadku taksanów, w grupie T+CTH znacznie częściej stosowano paklitaksel, 94,0% w porównaniu do 61,3% u chorych z kohorty P+T+CTH. U pozostałych pacjentek stosowano docetaksel, który w związku z powyższym otrzymywało więcej pacjentek z kohorty P+T+CTH, odpowiednio 38,7% vs 6,0%. W kohorcie P+T+CTH dominował 3-tygodniowy schemat podawania taksanu (73,7% vs 26,3% co tydzień), natomiast w kohorcie T+CTH odwrotnie, częściej stosowano schemat tygodniowy niż 3-tygodniowy, 73,1% vs 26,9%.

W przypadku terapii adjuwantowej różnice między kohortami były mniejsze, choć nadal zauważalne. Ogółem jakąkolwiek terapię adjuwantową otrzymała przeważająca większość pacjentek w obu kohortach, 89,8% i 95,5% odpowiednio w kohortach P+T+CTH i T+CTH. Mediana czasu trwania terapii pooperacyjnej była istotnie dłuższa w grupie P+T+CTH (33,5 tygodnia) niż w grupie T+CTH (30,7 tygodnia). Terapia adjuwantowa zawierająca antracykliny stosowana była u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio u 10,9% vs 5,2%. Natomiast trastuzumab emtanzyna, lek stosowany po zmianie przepisów u pacjentek bez całkowitej odpowiedzi patologicznej, zastosowano u kilku procent chorych, 6,6% vs 2,2%. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie przedstawiono wyników w populacji z wykluczeniem osób stosujących T-DM1.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 91. Ekspozycja na leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe; populacja ogólna; badanie Neo-Pearl.

Terapia		P+T+CTH, N=137	T+CTH, N=134	Wartość p	
Czas trwania terapii neoadjuwantowej, mediana (95% CI) [tyg.]		18,5 (17,7; 20,5)	21,3 (20,0; 21,5)	<0,001	
Terapia neoadjuwantowa zawierająca	Antracyklinę	86 (62,8%)	127 (94,8%)	<0,001	
	Karboplatynę	4 (2,9%)	10 (7,5%)	0,091	
	Taksany	Paklitaksel	84 (61,3%)	126 (94,0%)	<0,001
		Docetaksel	53 (38,7%)	8 (6,0%)	
Schemat terapii neoadjuwantowej zawierającej taksany	Co tydzień	36 (26,3%)	98 (73,1%)	<0,001	
	Co 3 tygodnie	101 (73,7%)	36 (26,9%)		
Czas trwania terapii adjuwantowej, mediana (95% CI) [tyg.]		33,5 (31,5; 34,4)	30,7 (30,5; 31,1)	<0,001	
Jakakolwiek terapia adjuwantowa		123 (89,8%)	128 (95,5%)	0,070	
Terapia adjuwantowa zawierająca antracykliny		15 (10,9%)	7 (5,2%)	0,084	
Terapia adjuwantowa zawierająca T-DM1		9 (6,6%)	3 (2,2%)	0,083	

9.4 Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności wykonywano w całej włączonej populacji chorych, które otrzymały leczenie – zgodnie z przydziałem do kohort na etapie leczenia neoadjuwantowego: P+T+CTH i T+CTH.

Głównymi punktami końcowymi była ocena leczenia neoadjuwantowego w postaci częstości uzyskiwania patologicznej odpowiedzi całkowite (tpCR), która nie była uwzględniona w niniejszym raporcie, oraz ocena etapu leczenia adjuwantowego – w postaci analizy czasu wolnego od zdarzenia związanego z chorobą (EFS). Wyniki analizowano w populacji ogólnej włączonej do badania, a także w populacji dopasowanych do siebie kohort.

Kohorty dopasowano za pomocą modelu PSM (ang. *Propensity Score Matching*), aby zminimalizować potencjalne błędy selekcji między kohortami w przypadku, gdy rozkład czynników prognostycznych wykazywałby nierównowagę na korzyść grupy eksperymentalnej. Dopasowanie oparto na metodzie najbliższego sąsiada w proporcji 1:1, bez zwracania i z kaliperem 0,1. Pozwoliło na stworzenie homogenicznej, referencyjnej grupy kontrolnej, upodabniając (na ile to statystycznie możliwe w układzie retrospektywnym) to badanie do modeli prospektywnych z równoległym komparatorem

9.4.1 Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)

W badaniu NeoPearl przeżycie wolne od zdarzenia związanego z chorobą (EFS) stanowiło jeden z głównych punktów końcowych. Definiowano go jako czas od momentu operacji do wystąpienia nawrotu choroby, przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Autorzy publikacji przedstawili wyniki analizy w populacji ogólnej, w tym również w podgrupie chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+), a także analizy z dopasowaniem populacji metodą PSM. Wyniki zawiera poniższa tabela, statystycznie istotne wyniki pogrubiono.

Tabela 92. EFS; P+T+CTH vs T+CTH; badanie NeoPearl (Fabbri 2023).

Populacja	Punkt końcowy	P+T+CTH	T+CTH	Różnica między grupami
Ogólna	EFS	N=137 bd.	N=134 bd.	HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97) [^] , p = 0,041 [‡]
	5-letnie EFS	93,4% (95% CI: 89,1; 97,1)	81,3% (95% CI: 74,6; 88,1)	p = 0,030 [†]
Dopasowana PSM	EFS	N=83 bd.	N=83 bd.	HR = 0,37 (95% CI: 0,15; 0,93), p = 0,035 [‡]
	5-letnie EFS	87,4% (76,6; 98,2)	74,1% (64,1; 84,1)	p = 0,038 [†]
cN+	EFS	N=102 95,1% (91,2; 99,0)	N=48 62,5% (47,9; 77,1)	p ≤ 0,001
cN+, Dopasowana PSM	EFS	N=48 bd.	N=48 bd.	p = 0,009

[^] w publikacji podano wartość HR dla porównania T+CTH vs P+T+CTH równy 2,22 (95% CI: 1,03; 4,79), na potrzeby niniejszego raportu wynik przeliczono dla porównania w odwrotnym kierunku;

[†] analiza jednoczynnikowa;

[‡] analiza wieloczynnikowa.

Analiza w populacji ogólnej wykazała, że dodatnie pertuzumabu do terapii T+CTH wpływa na istotne wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzenia związanego z chorobą, HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,041. Estymowane 5-letnie EFS było o ponad 12 p.p. większe w kohorcie P+T+CTH względem T+CTH, 93,4% (95% CI: 89,1; 97,1) vs 81,3% (95% CI: 74,6; 88,1). W analizie dla populacji dopasowanej metodą PSM potwierdzono istotne wydłużenie czasu EFS u chorych otrzymujących pertuzumab w porównaniu do jego braku, HR = 0,37 (95% CI: 0,15; 0,93), p = 0,035. Estymowane 5-letnie EFS: 87,4% (76,6; 98,2) vs 74,1% (64,1; 84,1), p = 0,038.

W podgrupie chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+) również potwierdzono istotną korzyść z dodania pertuzumabu do terapii T+CTH w wydłużaniu czasu wolnego od zdarzenia związanego z

chorobą – estymowane 5-letnie EFS wyniosło odpowiednio 95,1% (95% CI: 91,2; 99,0) vs 62,5% (95% CI: 47,9; 77,1), $p \leq 0,001$; także dla populacji dopasowanej PSM: $p = 0,009$.

9.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Z uwagi na niską liczbę zdarzeń (zgonów) i wynikającą z niej niską moc statystyczną, analiza przeżycia całkowitego (OS) nie była możliwa do wykonania. Autorzy badania podkreślają potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań prowadzonych w warunkach rzeczywistych RWD.

9.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w całej populacji chorych, które otrzymały leczenie, która objęła wszystkie włączone pacjentki.

W badaniu ze względu na znany profil trastuzumabu i antracyklin, monitorowano frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF). Badanie echokardiograficzne (ECHO) lub angiografię izotopową (MUGA) wykonywano rutynowo przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie neoadjuwantu, a także po operacji w trakcie leczenia adjuwantowego. Za zdarzenia niepożądane o charakterze kardiologicznym uznano nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, w tym zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (zmniejszenie do $\leq 50\%$ lub o więcej niż 10% od wartości wyjściowej), zastoinową niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca. Oceniano też toksyczność hematologiczną i niehematologiczną oraz wpływ leczenia na przebieg terapii (redukcję dawek leków cytostatycznych, opóźnienia w podawaniu kolejnych cykli, przedwczesne przerwanie leczenia z powodu AEs).

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat AEs raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup. Przedstawiono wyniki oceny różnic między grupami wykonane przez autorów badania oraz obliczenia własne (RR i RD wraz z 95% CI). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 93. Zdarzenia niepożądane (AEs) u $\geq 5\%$ chorych; P+T+CTH vs T+CTH; badanie NeoPearl (Fabbri 2023).

AEs u $\geq 5\%$ chorych	P+T+CTH, N=137	T+CTH, N=134	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia kardiologiczne, dowolnego stopnia	14 (10,2%)	6 (4,4%)	0,070	2,28 (0,90; 5,76) p = 0,0808	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0679
Zdarzenia kardiologiczne, ≥ 3 stopnia	5 (3,6%)	2 (1,5%)	0,262	2,45 (0,48; 12,39) p = 0,2801	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2598

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

AEs u $\geq 5\%$ chorych	P+T+CTH, N=137	T+CTH, N=134	p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	14 (10,2%)	10 (7,5%)	0,424	1,37 (0,63; 2,97) p = 0,4271	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4233
Niedokrwistość, dowolnego stopnia	39 (28,5%)	53 (39,6%)	0,054	0,72 (0,51; 1,01) p = 0,0565	-0,11 (-0,22; 0,00) p = 0,0526
Niedokrwistość ≥ 3 stopnia	1 (0,7%)	6 (4,5%)	0,051	0,16 (0,02; 1,34) p = 0,0910	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0520
Neutropenia, dowolnego stopnia	30 (21,9%)	63 (47,0%)	<0,001	0,47 (0,32; 0,67) p < 0,0001	-0,25 (-0,36; -0,14) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001
Neutropenia ≥ 3 stopnia	7 (5,1%)	21 (15,7%)	0,004	0,33 (0,14; 0,74) p = 0,0075	-0,11 (-0,18; -0,03) NNT = 10 (6; 30) p = 0,0039
Gorączka neutropeniczna	2 (1,5%)	4 (3,0%)	0,393	0,49 (0,09; 2,63) p = 0,4042	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3947
Małopłytkowość, dowolnego stopnia	9 (6,6%)	15 (11,2%)	0,180	0,59 (0,27; 1,29) p = 0,1868	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1800
Małopłytkowość ≥ 3 stopnia	1 (0,7%)	2 (1,5%)	0,548	0,49 (0,04; 5,33) p = 0,5573	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5498
Biegunka, dowolnego stopnia	39 (28,5%)	47 (35,1%)	0,242	0,81 (0,57; 1,15) p = 0,2444	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2417
Biegunka, ≥ 3 stopnia	4 (2,9%)	2 (1,5%)	0,424	1,96 (0,36; 10,50) p = 0,4339	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4225
Inne, dowolnego stopnia	32 (23,3%)	43 (32,1%)	0,108	0,73 (0,49; 1,08) p = 0,1111	-0,09 (-0,19; 0,02) p = 0,1069
Inne, ≥ 3 stopnia	9 (6,5%)	6 (4,5%)	0,540	1,47 (0,54; 4,01) p = 0,4548	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4501

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena kardiotoksyczności została wykonana u wszystkich pacjentek. Częstość występowania kardiologicznych AEs bez względu na nasilenie oraz o nasileniu ≥ 3 stopnia nie różniła się istotnie między kohortami, wyniosła 10,2% vs 4,4% odpowiednio w kohorcie P+T+CTH i T+CTH, a o nasileniu ≥ 3 stopnia – odpowiednio 3,6% vs 1,5%. Głównymi zdarzeniami kardiologicznymi były nieprawidłowości odcinka ST, tachykardia zatokowa oraz przemijające obniżenie LVEF. Autorzy badania zwrócili uwagę na fakt, że mimo braku istotnych różnic między obiema grupami terapeutycznymi, częstość występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, w tym ≥ 3 stopnia, wzrosła dwukrotnie u pacjentów otrzymujących pertuzumab względem terapii bez pertuzumabu. Co było tym bardziej znaczące, że istotnie mniejszy odsetek pacjentek w kohorcie z pertuzumabem otrzymywał schemat leczenia zawierający antracykliny.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały częściej w kohorcie T+CT, ale istotne statystycznie różnice między grupami wykazano jedynie w przypadku neutropenii, która występowała z istotnie mniejszą częstością w kohorcie P+T+CTH w porównaniu do T+CTH, odpowiednio 21,9% vs 47,0%, RR = 0,47 (95% CI: 0,32; 0,67), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 8), podobnie jak neutropenia o nasileniu ≥ 3 stopnia – 5,1% vs 15,7%, RR = 0,33 (95% CI: 0,14; 0,74), $p = 0,0075$, NNT = 10 (95% CI: 6; 30). Podobnie, niehematologiczne AEs występowały z liczbowo większą częstością w kohorcie T+CTH, ale nie różniły się istotnie statystycznie.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

10.1 Produkt leczniczy Perjeta

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Perjeta z dnia 30.10.2025 roku (*ChPL Perjeta*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków (ADRs; *ang adverse drug reactions*) różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w grupach leczonych produktem Perjeta w następujących rejestracyjnych badaniach klinicznych:

- CLEOPATRA, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem u chorych na przerzutowego raka piersi (n=453).
- NEOSPHERE (n=309) i TRYPHAENA (n=218), w których produkt Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym rakiem piersi.
- APHINITY, w którym produkt Perjeta w leczeniu adjuwantowym podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą taksan opartą na antracyklinach lub zawierającą taksan bez antracyklin, pacjentom z wczesnym rakiem piersi (n=2364).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Ponadto, w poniższej tabeli uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ w tych badaniach produkt Perjeta był stosowany z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) w tych zbiorczych danych były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 94. Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w badaniach klinicznych[^] oraz po wprowadzeniu do obrotu[†] (ChPL Perjeta).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pa-sożytnicze	Zapalenie nosogardła	Zapalenie wałów pa-znokciowych Infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna*, Neutropenia, Leukopenia, Anemia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja na wlew ^{oo} , *	Nadwrażliwość ^o , *, Nadwrażliwość na lek ^o , *	Reakcja anafilaktyczna ^o , *	Zespół uwalniania cytokin ^{oo}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu			Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia, obwodowa, Bóle głowy, Zaburzenia smaku, Obwodowa neuropatia czuciowa, Zawroty głowy, Parestezje			
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie			
Zaburzenia serca		Zaburzenie czynności lewej komory**	Zastoinowa niewydolność serca**	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
 chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
 z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, Krwawienie z nosa, Dusznosc		Śródmiąższowa, choroba płuc, Wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Wymioty, Zapalenie jamy ustnej, Nudności, Zaparcia, Niestrawność, Ból brzucha			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, Wysypka, Choroby paznokci, Świąd, Suchość skóry			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, Ból stawów, Ból kończyn			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie śluzówki, Obrzęki obwodowe, Gorączka, Zmęczenie, Astenia	Dreszcze, Ból, Obrzęk		

[^] W tabeli 2 przedstawiono zebrane dane z całego okresu terapii w badaniu CLEOPATRA (data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r.; mediana liczby cykli produktu leczniczego Perjeta: 24) oraz z okresu terapii neoadjuwantowej w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 4 we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 3–6 w poszczególnych grupach terapeutycznych) oraz z okresu terapii w badaniu APHINITY (mediana liczby cykli leczenia produktem Perjeta wyniosła 18).

^{*} Zgłoszone działania niepożądane zakończone zgonem.

^{**} Dla całego okresu terapii we wszystkich 4 badaniach. Częstość występowania zaburzeń czynności lewej komory i zastoinowej niewydolności serca odzwierciedla Preferowane Terminy MedDRA raportowane z poszczególnych badań.

^o Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.

^{oo} Reakcja na wlew obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

[†] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności lewej komory (LVD)

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, częstość LVD podczas leczenia w badaniu była wyższa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej produktem Perjeta (odpowiednio 8,6 % i 6,6 %). Częstość występowania objawów LVD była również niższa w grupie leczonej produktem Perjeta (1,8 % w grupie otrzymującej placebo wobec 1,5 % w grupie leczonej Perjeta).

W neoadjuwantowym badaniu NEOSPHERE, w którym pacjenci otrzymywali 4 cykle produktu Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym, częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) była wyższa w grupie leczonej produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem (7,5%) wobec grupy leczonej trastuzumabem i docetakselem (1,9%). W grupie leczonej produktem Perjeta i trastuzumabem wystąpił jeden przypadek objawowej postaci LVD. W neoadjuwantowym badaniu TRYPHAENA częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) wyniosła 8,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) a następnie produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem; 9,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna i trastuzumab). Częstość występowania objawowego LVD (zastoinowej niewydolności serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC (z wyłączeniem pacjentów, u których doszło do objawowego LVD podczas leczenia FEC przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia produktu Perjeta z trastuzumabem i docetakselem) oraz 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH. U żadnego pacjenta z grupy leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i FEC, a następnie produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem nie rozwinęło się objawowe LVD.

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowego LVD klasy III/IV wg NYHA (zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji NCI-CTCAE w. 4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej wg schematu „dose dense AC” doksorubicyną i cyklofosfamidem, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem. U żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpiło objawowe LVD w grupie leczonej FEC, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Częstość występowania bezobjawowego LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej wg NCI-CTCAE w. 4) wyniosła 7% w grupie leczonej wg schematu „dose dense AC”, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie leczonej FEC, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W badaniu APHINITY częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV wg NYHA) ze spadkiem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej oraz do wartości <50% wyniosła <1% (0,8% u pacjentów leczonych produktem Perjeta w porównaniu z 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów, u których wystąpiła objawowa niewydolność serca, 62,5% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 66,7% pacjentów otrzymujących placebo powróciło do poprzedniego stanu zdrowia (co definiowano jako wartość LVEF powyżej 50% w 2 kolejnych pomiarach) w chwili zakończenia zbierania danych. Większość zdarzeń zgłaszano wśród pacjentów leczonych antracyklinami. Bezobjawowe spadki LVEF lub spadki z łagodnymi objawami (klasy II wg NYHA) wynoszące co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych oraz do wartości <50% były zgłaszane u 2,7% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 2,9% pacjentów otrzymujących placebo, z których 84,4% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 87,0% pacjentów otrzymujących placebo wróciło do poprzedniego stanu zdrowia w chwili zakończenia zbierania danych.

Reakcje na wlew

Reakcję na wlew zdefiniowano w badaniach rejestracyjnych jako każde zdarzenie raportowane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin, występujące podczas wlewu lub w dniu wlewu. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA dawka początkowa produktu leczniczego Perjeta była podawana w dniu poprzedzającym podanie trastuzumabu i docetakselu, aby umożliwić ocenę reakcji związanych z produktem Perjeta. Pierwszego dnia, gdy podawano tylko produkt leczniczy Perjeta, ogólna częstość występowania reakcji na wlew wyniosła 9,8% w grupie otrzymującej placebo i 13,2 % w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta, przy czym większość reakcji na wlew miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi reakcjami związanymi z wlewem ($\geq 1,0\%$) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, osłabienie, nadwrażliwość i wymioty.

W trakcie drugiego cyklu, gdy wszystkie leki były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami na wlew ($\geq 1,0\%$) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były zmęczenie, zaburzenie smaku, nadwrażliwość na lek, ból mięśniowy i wymioty.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym produkt Perjeta był stosowany we wszystkich cyklach tego samego dnia co inne terapie badane. Reakcje na wlew wystąpiły u 18,6% - 25,0% pacjentów pierwszego dnia podawania produktu Perjeta (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). Rodzaj i nasilenie zdarzeń były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA w cyklach, w których produkt Perjeta był podawany tego samego dnia co trastuzumab i docetaksel, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, ogólna częstość występowania raportowanych przez badaczy zdarzeń związanych z nadwrażliwością/anafilaksją w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie pacjentów otrzymujących placebo i 11,3% w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta; z których odpowiednio 2,5% i 2,0% było 3.-4. stopnia według NCICTCAE. Ogółem u 2 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i u 4 pacjentów w grupie leczonej produktem Perjeta wystąpiły zdarzenia opisywane przez badacza, jako wstrząs anafilaktyczny.

Ogółem większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po zastosowaniu leczenia. Na podstawie modyfikacji leczenia w trakcie badania większość reakcji uznano za wtórne do wlewów docetakselu.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym zdarzenia związane z nadwrażliwością/anafilaksją były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej produktem Perjeta i docetakselem. Zarówno w badaniu TRYPHAENA, jak i APHINITY ogólna częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była najwyższa w grupie leczonej produktem Perjeta i TCH (odpowiednio 13,2% i 7,6%), z czego odpowiednio u 2,6% i 1,3% wystąpił stopień 3.–4. wg NCI-CTCAE.

Gorączka neutropeniczna

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA u większości pacjentów w obu grupach terapeutycznych wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie dotyczące leukopenii (63,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z których większość była zdarzeniami dotyczącymi neutropenii. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 7,6% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, był najwyższy w pierwszym cyklu leczenia, a później stopniowo zmniejszał się. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej w obu grupach leczniczych zaobserwowano wśród pacjentów pochodzących z Azji, w stosunku do pacjentów innych ras i pochodzących z innych obszarów geograficznych. Wśród pacjentów pochodzących z Azji częstość występowania gorączki neutropenicznej była najwyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta (25,8%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (11,3%).

W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,4% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 7,5% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,1% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 9,3% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania gorączki neutropenicznej była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od podawanej chemioterapii. Podobnie jak w badaniu CLEOPATRA wyższa częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej była stwierdzana wśród pacjentów z Azji niż u innych pacjentów w obu badaniach neoadjuwantowych. W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,3% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 4,0% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo trastuzumabem i docetakselem.

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

Biegunka

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Perjeta i u 48,7% pacjentów, którym podawano placebo. Większość zdarzeń miała łagodne do umiarkowane nasilenie i występowała podczas pierwszych kilku cykli leczenia. Częstość biegunki stopnia 3.- 4. według NCI-CTCAE wynosiła 9,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 5,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Mediana trwania najdłuższego epizodu wynosiła 18 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 8 dni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano pozytywną reakcję na leki przeciwbiegunkowe.

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

W badaniu APHINITY większą częstość występowania biegunki zgłaszano w grupie leczonej produktem Perjeta (71,2%) w porównaniu z grupą placebo (45,2%). Biegunkę stopnia ≥ 3 zgłaszano u 9,8% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 3,7% pacjentów z grupy placebo. Większość zgłaszanych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkich stopni nasilenia) zgłaszano w okresie terapii celowanej w skojarzeniu z chemioterapią tak-sanem (61,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 33,8% pacjentów w grupie placebo). Częstość występowania biegunki była dużo mniejsza po zakończeniu chemioterapii: biegunka występowała wówczas u 18,1% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 9,2% pacjentów w grupie placebo w okresie po zakończeniu chemioterapii i podczas stosowania terapii celowanej.

Wysypka

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi wysypka wystąpiła u 51,7% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 38,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń została sklasyfikowana, jako stopnia 1. lub 2. pod względem ciężkości, wystąpiły one podczas pierwszych dwóch cykli i zaobserwowano ich pozytywną reakcję na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leki na trądzik.

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu od 29,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wystąpiła u 36,8% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 20,0% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. Częstość występowania wysypki była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu leczniczego Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od stosowanej chemioterapii.

W badaniu APHINITY wysypka jako zdarzenie niepożądane wystąpiła u 25,8% pacjentów z grupy leczonej produktem Perjeta w porównaniu z 20,3% pacjentów z grupy placebo. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi częstość występowania neutropenii stopnia 3.–4. wg NCI-CTCAE wer. 3 była zrównoważona w obu grupach terapeutycznych (86,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 86,6% w grupie otrzymującej placebo, w tym odpowiednio 60,7% i 64,8% przypadków neutropenii stopnia 4.).

W badaniu NEOSPHERE częstość występowania neutropenii stopnia 3.–4. wg NCI-CTCAE wer. 3 wynosiła 74,5% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 84,5% u pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem, w tym odpowiednio 50,9% i 60,2% przypadków neutropenii 4. stopnia. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania neutropenii stopnia 3.–4. wg NCI-CTCAE wer. 3 wynosiła 85,3% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta +TCH oraz 77,0% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem po FEC, w tym odpowiednio 66,7% i 59,5% przypadków neutropenii 4. stopnia.

W badaniu APHINITY częstość występowania neutropenii stopnia 3 - 4 wg NCI-CTCAE ver. 4 wyniosła 40,6% u pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z 39,1% pacjentów leczonych placebo, trastuzumabem i chemioterapią, w tym odpowiednio 28,3% i 26,5% przypadków neutropenii stopnia 4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni była co najmniej o 5% większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat: zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, hipomagnezemia i biegunka. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów w wieku > 75 lat.

10.2 Produkt leczniczy Phesgo

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Phesgo z dnia 28.10.2025 roku (*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: tyśnienie, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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% w porównaniu z 20,6% oraz duszność 12,1% w porównaniu z 6%.

Tabelaryczne zestawienie 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 poniższej tabeli 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.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 95. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych [^], ^{^^} oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [†] (ChPL Phesgo).

Klasyfikacja układów i narządów		N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
		Pertuzumab+trastuzumab	Produkt leczniczy Phesgo z chemioterapią	Produkt leczniczy Phesgo w monoterapii
		Kategoria częstości	Kategoria częstości	Kategoria częstości
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
	Uczucie zmęczenia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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***	Bardzo często	Często	Bardzo często

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Klasyfikacja układów i narządów		N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
		Pertuzumab+trastuzumab	Produkt leczniczy Phesgo z chemioterapią	Produkt leczniczy Phesgo w monoterapii
		Kategoria częstości	Kategoria częstości	Kategoria częstości
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*°	Często	Niezbyt często	Nieznana
	Nadwrażliwość na lek*°	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna*°	Niezbyt często	Nieznana	Nieznana
	Zespół uwalniania cytokin°	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-szkieletowej	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	Bezsennaść	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°°	Niezbyt często	Nieznana	Nieznana
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- [^] Przedstawia dane zbiorcze z całego okresu leczenia w badaniu CLEOPATRA (data zakończenia zbierania danych 11 lutego 2014 r.; mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 24); oraz z okresu leczenia neoadjuwantowego w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 4, we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 3-6 w poszczególnych grupach terapeutycznych); 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).
- ^{^^} Przedstawia 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 z 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 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. 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).

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

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

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowej LVD klasy III/IV według NYHA (zastoinowa niewydolność serca według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej schematem o podwyższonej gęstości dawki (ang. *dose dense*) doksorubicyny i cyklofosfamidu (AC), po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i

paklitakselem, natomiast w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem objawowa LVD nie wystąpiła u żadnego pacjenta (0%). Częstość występowania bezobjawowej LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 7% w grupie leczonej schematem „dose dense” AC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie 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.

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 z 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 ($\geq 1\%$) 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 ($\geq 1\%$) w grupie leczonej pertuzumabem były: uczucie zmęczenia, nadwrażliwość na lek, zaburzenia smaku, nadwrażliwość, ból mięśni i wymioty.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym pertuzumab podawano w tym samym dniu, co inne leczenie badane. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18,6%-25% 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). U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie nadwrażliwości/anafilaksji podczas lub bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego Phesgo; w pierwszym cyklu, co doprowadziło do zakończenia leczenia.

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% stanowiły zdarzenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE. Łącznie 2 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem doświadczyło zdarzeń opisanych przez badacza jako anafilaksja.

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

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym zdarzenia nadwrażliwości/anafilaksji były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem i docetakselem. Zarówno w badaniu TRYPHAENA, jak i w badaniu APHINITY całkowita częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była

największa w grupie leczonej pertuzumabem i TCH (odpowiednio 13,2% i 7,6%), przy czym odpowiednio 2,6% i 1,3% zdarzeń było zdarzeniami stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE.

Gorączka neutropeniczna

Produkt leczniczy Phesgo

W 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%), 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% 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% 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% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

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. 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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 29% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wystąpiła u 36,8% pacjentów leczonych pertuzumabem + TCH w terapii neoadjuwantowej i u 20% 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 produktem 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% 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 przeciwko pertuzumabowi wykryto u trzech pacjentów spośród tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko pertuzumabowi.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi i przeciwko 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 przeciwko pertuzumabowi wykryto u dwóch pacjentów oraz przeciwciała neutralizujące przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta.

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu FEDERICA nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 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.

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, 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 na temat 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. Data ostatniego dostępu: 18 marca 2026 r.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2026).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 3/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Perjeta są neutropenia, biegunka, nudności, wymioty, wypadanie włosów i zmęczenie. Natomiast najczęstszym poważnym AEs (>1/10 pacjentów) była neutropenia, z i bez gorączki. Z kolei w przypadku Phesgo najczęstszymi (występującymi u > 3/10 pacjentów) AEs były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, osłabienie i ból stawów, a najczęstszymi (>1/10 pacjentów) poważnymi zdarzeniami niepożądanymi neutropenia z gorączką lub bez niej, niewydolność serca, gorączka, zakażenie krwi lub płuc oraz zmniejszona liczba neutrofilów (EMA 2026 i EMA 2026a). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i nie znaleziono dodatkowych sygnałów na temat bezpieczeństwa.

W sekcji *Highlights of Prescribing Information* dokumentu FDA *label* dla Perjeta w leczeniu adjuwantowym raka piersi przedstawiono najczęstsze (występujące u >30% pacjentów) działania niepożądane to: biegunka, nudności, łysienie, zmęczenie, obwodowa neuropatia i wymioty. Z kolei dla Phesgo w takim wskazaniu i rodzaju terapii obejmowały one: łysienie, nudności, biegunkę, niedokrwistość i astenię (FDA Perjeta, FDA Phesgo).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 14589 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem pertuzumabu (stan na 18.03.2026 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 3618$; 24,8%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego ($n = 3517$; 24,1%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ($n = 2865$; 19,6%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ($n = 2826$; 19,4%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 1737$; 11,9%) (*EudraVigilance 2026*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 43683 działaniach niepożądanych u 23137 chorych stosujących pertuzumab oraz o 7318 działaniach niepożądanych u 3632 chorych stosujących pertuzumab/trastuzumab (stan na 15.03.2026 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w przypadku tych pierwszych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 7609; 17,4% wszystkich zdarzeń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (6012; 13,8%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (3668; 8,4%), zaburzenia układu nerwowego (3045; 7,0%) oraz urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (2824; 6,5%), a dla drugiego zestawienia w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 1972; 26,9% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (1190; 16,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (747; 10,2%), zaburzenia układu nerwowego (463; 6,3%) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (429; 5,9%) (*VigiAccess 2026*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS 2026)* (stan na 18.03.2026 r.) odnotowano łącznie 27463 przypadki zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych poprzez wpisanie w wyszukiwarkę słów: „Pertuzumab”, „Pertuzumab/Trastuzumab”, „Hyaluronidase-Zzxf/Pertuzumab/Trastuzumab”, „Perjeta” oraz „Phesgo”), w tym 21292 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2644 zgonów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 10743$; 39,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ($n = 6527$; 23,8%), urazy, zatrucia i powikłania zabiegów ($n = 5050$; 18,4%), zaburzenia układu nerwowego ($n = 4566$; 16,6%) oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego ($n = 4537$; 16,5%).

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa badania, których wyniki opierają się na bazie FAERS, ale które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego raportu: *Xia 2025* i *Zhao 2023*. W pierwszej z nich przeprowadzono analizę zgłoszeń reakcji niepożądanych z bazy FAERS w celu wykrycia leków wykazujących potencjalny związek z występowaniem

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

mielosupresji wywołanej stosowaniem leku, ale włączone raporty zostały zdefiniowane na podstawie zgłoszonej reakcji i daty zgłoszenia, nie były natomiast ukierunkowane na jakąkolwiek populację chorych czy wskazanie i zaawansowanie choroby. Druga z nich prezentowała analizę zgłoszeń reakcji niepożądanych, także zgromadzonych w bazie FAERS, dla inhibitorów HER2 zastosowanych w leczeniu raka piersi, w celu oceny kardiotoxyczności tej grupy leków (w tym pertuzumabu). Zgłoszenia analizowano bez względu na stadium nowotworu, w którym leki były stosowane oraz linię leczenia, a także jednocześnie stosowane chemioterapie (poza wykluczeniem leczenia skojarzonego z doksorubicyną) – nie wyodrębniono zgłoszeń otrzymanych w związku ze zdarzeniami jakie wystąpiły u chorych leczonych pertuzumabem w adjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi. W próbie *Xia 2025* analizowano za to 709 raportów dla pertuzumabu z medianą dni do wystąpienia AE wynoszącą 180. Wskazano, że dla tego leku zgłoszono ponad 100 zdarzeń mielosupresji wywołanej jego wdrożeniem i zaznaczono, że w jego ulotce takie zdarzenia nie zostały wymienione jako związane z jego stosowaniem. Obliczony ROR (z ang. *reporting odds ratio*) w ramach analizy dysproporcjonalności dla pertuzumabu wynosił 96,41 (95% CI: 89,11; 104,3). Ponadto podano, że największy odsetek analizowanego zdarzenia był odnotowywany wśród pacjentów z rakiem piersi (10,6%). Z kolei w badaniu *Zhao 2023* przedstawiono analizę 18615 przypadków raka piersi z bazy FAERS. Odnotowano 10336 sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (CVAEs, z ang. *cardiovascular adverse events*), z czego 2529 przypadków uznano za związane głównie ze stosowaniem inhibitorów HER2. Autorzy wskazali, że wśród wszystkich CVAEs obserwowana jest stała, istotna dysproporcja w częstości występowania niewydolności serca i kardiomiopatii zarówno dla grupy inhibitorów HER2 ogółem, jak i dla poszczególnych analizowanych leków. W przypadku pertuzumabu nie stwierdzono istotnej dysproporcji w przypadku bradyarytmii z 4 takimi zdarzeniami i ROR wynoszącym 0,52 (95% CI: 0,25; 1,10). Ponadto podano, że mediana czasu do wystąpienia CVAEs dla pertuzumabu wynosiła 22,50 dnia. Wskazano także, że w grupie pertuzumabu z trastuzumabem wskaźnik śmiertelności z powodu CVAEs był najniższy z wszystkich analizowanych inhibitorów HER2, gdzie nie odnotowano żadnego takiego zgonu.

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających pertuzumab stosowany z trastuzumabem i chemioterapią w terapii adjuwantowej, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę: *(pertuzumab and adjuvant therapy) AND breast cancer*. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej II fazy oraz 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*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Wyszukiwanie przeprowadzono 19.03.2026 r. i otrzymano 47 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 35 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Poszukiwano badań w toku lub zakończonych, ale bez opublikowanych wyników.

Ostatecznie uwzględniono 12 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Badania w toku oceniające pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w terapii adjuwantowej.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04024462	A Phase III, Randomized, Multi-center, 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: interwencyjne III fazy Cel: Ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu <i>fixed-dose</i> do podawania podskórnego w porównaniu z preparatami pertuzumabu i trastuzumabu do podawania dożylnego (IV) u chińskich chorych z wczesnym rakiem piersi HER2+.	Data rozpoczęcia: 05.02.2020 r. Data zakończenia: 19.01.2026 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 200 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04398914	A Randomised, Multicenter, Open-label, Phase II Study Evaluating Pyrotinib Plus Trastuzumab, Pertuzumab and Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Therapy in Early Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2- Positive Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne II fazy Cel: ocena patologicznego wskaźnika całkowitej odpowiedzi, przeżycia bez zdarzeń, przeżycia bez choroby, całkowitego przeżycia i bezpieczeństwa pyrotynibu w skojarzeniu z trastuzumabem, pertuzumabem i nab-paklitakselem jako terapii neoadjuwantowej we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym raku piersi HER2-dodatnim; część chorych ma otrzymać terapię	Data rozpoczęcia: 30.05.2020 r. Data zakończenia: 30.12.2027 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 216 Sponsor: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Badanie w toku, rekrutacja zakończona

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	
NCT05883852	A Randomized Controlled, Phase III Trial in HER2-positive Lymph Node Positive Early Breast Cancer to Compare the Efficacy and Safety of Epirubin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab (EC-THP) Versus Docetaxel and Carboplatin Plus Trastuzumab and Pertuzumab (TCbHP) in the Adjuvant Treatment	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia TCbHP i EC-THP u pacjentek z rakiem piersi HER2+.	Data rozpoczęcia: 07.06.2023 r. Data zakończenia: 01.07.2031 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 1406 Sponsor: Fudan University Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04281641	Gene Expression Assays and 68 Ga-Affibody HER-2 Imaging PET in Predicting Response to Treatment With Trastuzumab and Pertuzumab Before Surgery in Chinese Patients With HER2 Positive Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne Cel: ocena markerów wczesnego przewidywania skuteczności przedoperacyjnego leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią w przypadku wczesnego lub miejscowo zaawansowanego pierwotnego raka piersi HER2+; część chorych ma otrzymać terapię adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	Data rozpoczęcia: 21.04.2021 r. Data zakończenia: 30.04.2030 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 94 Sponsor: Fudan University Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03595592; 2017-000981-31	Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo)	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: ocena skojarzenia trastuzumabu, pertuzumabu, karboplatyny i paklitakselu z atezolizumabem lub bez niego u pacjentek z wczesnym, wysokim ryzykiem i miejscowo zaawansowanym HER2+ rakiem piersi; część chorych ma otrzymać terapię adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	Data rozpoczęcia: 07.09.2018 r. Data zakończenia: 15.12.2026 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 650 Sponsor: Fondazione Michelangelo Badanie w toku, rekrutacja zakończona
NCT07441460	A Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KN026 Combined With HB1801 and Chemotherapy Versus Trastuzumab Combined With Pertuzumab and Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Resectable HER2-positive Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KN026 w połączeniu z HB1801 i chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem i skojarzeniem z pertuzumabem i chemioterapią jako terapię adjuwantową u chorych z rakiem piersi HER2+.	Data rozpoczęcia: 07.03.2026 r. Data zakończenia: 07.08.2035 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 1800 Sponsor: Shanghai JMT-Bio Inc. Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT03272477; 2016-005157-21	A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-label Comparison of Pre-surgical Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With Concurrent Taxane Chemotherapy or Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks With a Quality of Life Assessment of Trastuzumab, Pertuzumab in	Metodyka: interwencyjne II fazy Cel: porównanie przedoperacyjnego skojarzenia trastuzumabu i pertuzumabu z jednoczesną cotygodniową chemioterapią paklitakselem lub terapią endokrynologiczną podawaną przez 12 tygodni z oceną jakości życia przez dodatkowe 40 tygodni u pacjentek z operacyjnym rakiem	Data rozpoczęcia: 05.10.2017 r. Data zakończenia: 04.03.2024 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 257 Sponsor: Palles Healthcare GmbH Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Combination With Standard (Neo)Adjuvant Treatment in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer	piersi HER2+/HR+; część chorych ma otrzymać terapię adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	
NCT05420467	A Prospective, Open-label, Non-inferiority Study to Evaluate Injectable Albumin-bound Paclitaxel Versus Docetaxel for the Adjuvant Treatment of Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne IV fazy Cel: analiza skuteczności i bezpieczeństwa albuminy paklitakselu i docetakselu w leczeniu uzupełniającym raka piersi w dużym randomizowanym badaniu kontrolowanym oraz dalsza analiza skuteczności i bezpieczeństwa albuminy paklitakselu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pooperacyjnego raka piersi u różnych podtypów pacjentek z rakiem piersi w celu uzyskania bardziej realistycznych danych i zapewnienia nowych opcji leczenia pacjentkom z rakiem piersi.	Data rozpoczęcia: 10.07.2022 r. Data zakończenia: 20.12.2027 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 2413 Sponsor: Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05415215; 2021-002346-33	A Phase IIIB, Multinational, Multi-center, Randomized, Open-Label 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	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: ocena preferencji pacjentów dotyczących stałej dawki połączenia pertuzumabu i trastuzumabu do stosowania podskórnego podawanego w warunkach domowych w porównaniu z warunkami szpitalnymi podczas okresu przejściowego leczenia adjuwantowego u uczestników z wczesnym lub miejscowo zaawansowanym/zapalnym rakiem piersi HER2+.	Data rozpoczęcia: 05.07.2022 r. Data zakończenia: 07.11.2025 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 346 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT02625441	A Randomized Phase III Study Comparing Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel (TPD) Followed by 3 Cycles of Chemotherapy to the Current Standard Regimen as the Treatments of Early Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: ocena czy schemat leczenia zawierający TPD może być skuteczniejszy niż leczenie grupy B, pomimo krótkiego czasu trwania.	Data rozpoczęcia: 12.2015 r. Data zakończenia: 01.06.2025 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 516 Sponsor: Helsinki University Central Hospital Badanie w toku, rekrutacja zakończona
NCT05292742	A Randomized, Open-label, Multi-center Study Comparing Continuation of Original Targeted Therapy With Trastuzumab Combined With Pyrotinib and Capecitabine as Postoperative Adjuvant Therapy in Non-pCR Patients With HER2 Positive Early Breast Cancer	Metodyka: interwencyjne II fazy Cel: ocena skuteczności kontynuacji terapii ukierunkowanej w porównaniu z trastuzumabem w połączeniu z pyrotynibem i kapecytabiną w pooperacyjnej terapii adjuwantowej u pacjentek z HER2+ wczesnym rakiem piersi z guzem resztkowym (pierwotny guz piersi/węzły chłonne pachowe), u których nie uzyskano tpCR po terapii neoadjuwantowej; część chorych ma otrzymać terapię	Data rozpoczęcia: 02.07.2021 r. Data zakończenia: 31.12.2027 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 206 Sponsor: Fujian Medical University Union Hospital Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	
NCT05760612	A Randomized, Open-Label, Phase III Trial Comparing Adjuvant Trastuzumab Plus Neratinib Versus Trastuzumab Plus Pertuzumab in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer With Residual Cancer Burden 0/I After Neoadjuvant Trastuzumab Plus Pertuzumab	Metodyka: interwencyjne III fazy Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego trastuzumabem i neratynibem u pacjentek z rakiem piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi/HER2+ i wskaźnikiem choroby resztkowej 0/I po neoadjuwantowej terapii trastuzumabem i pertuzumabem; część chorych ma otrzymać terapię adjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem.	Data rozpoczęcia: 14.03.2023 r. Data zakończenia: 16.02.2028 r. (planowana data zakończenia) Liczba uczestników: 300 Sponsor: Helsinki University Central Hospital Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
2020-004241-36	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: bd. Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Phesgo w porównaniu do pertuzumabu i trastuzumabu (podawanych dożylnie) lub pertuzumabu i trastuzumabu (podawanych odpowiednio dożylnie i podskórnie) u pacjentów miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium, jednostronnym i histologicznie potwierdzonym inwazyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.	Data rozpoczęcia: 23.03.2021 r. Data zakończenia: bd. Liczba uczestników: bd. Sponsor: Roche Farma S.A Badanie w toku

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

13 Wyniki

W celu identyfikacji najlepszych dostępnych dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii adjuwantowej pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściową obecnością zajętych węzłów chłonnych (N+) przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne danych klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 20 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia, w których przedstawiono wyniki 5 badań: 2 badań klinicznych z randomizacją (APHINITY, PEONY), 1 badania klinicznego bez grupy kontrolnej (BERENICE) oraz 1 badania obserwacyjnego z grupą kontrolną (NeoPearl).

Wszystkie włączone badania przeprowadzono w populacji szerszej niż N+, ale dla poszukiwanej populacji dostępne były wyniki oceny skuteczności przeprowadzone w ramach analizy podgrup.

W badaniach APHINITY, PEONY i NeoPearl przeprowadzono porównania leczenia adjuwantowego (wyłącznie lub w ramach leczenia okołoperacyjnego rozpoczętego przedoperacyjnie) terapii pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią (P+T+CTH) względem trastuzumabu z chemioterapią +/- placebo (PBO+T+CTH lub T+CTH); w badaniu BERENICE ocenianą interwencją P+T+CTH stosowano w obu kohortach.

Z uwagi na znaczącą heterogeniczność nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy włączonych badań RCT. Kluczowe różnice pomiędzy badaniami APHINITY i PEONY odpowiadają heterogeniczności wnioskowanej populacji, w której część pacjentek będzie otrzymywała całość systemowego leczenia okołoperacyjnego po zabiegu chirurgicznym (strategia leczenia okołoperacyjnego zastosowana w badaniu APHINITY), a druga wnioskowana grupa chorych – w podziale na etap neoadjuwantu i adjuwantu (strategia leczenia w badaniu PEONY i pozostałych włączonych badaniach).

W każdym z badań pierwotnych leczenie pertuzumabem z trastuzumabem realizowano przy użyciu produktów jednoskładnikowych, tj. pertuzumabu IV i trastuzumabu IV. W żadnym z nich nie zastosowano, będącej również przedmiotem wniosku, formy złożonej do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC). Wobec tego ograniczenia przeprowadzono dodatkowo przegląd uzupełniający, ukierunkowany na porównanie formulacji SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, przy poszerzonych kryteriach włączenia.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, do analizy własnej włączono 6 przeglądów systematycznych, w których uwzględniono oszacowania punktów końcowych skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach szerzej zdefiniowanych problemów decyzyjnych: *Alhussein 2021, Chen 2019, Giffoni de Mello Moraes Mata 2023, Kerr 2022, Li 2020, Yu 2020*. Wśród publikacji włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana selekcji w wyszukiwaniu własnym, co potwierdza odpowiednią czułość zastosowanych strategii wyszukiwania. Ponadto, w porównaniu z dostępnymi przeglądami opublikowanymi, prezentowana analiza kliniczna jest bardziej aktualna i obejmuje szerszy zakres dowodów naukowych. Analiza własna jest także jedynym dostępnym przeglądem systematycznym ukierunkowanym na ocenę efektywności P+T+CTH w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu (populacja z N+).

Badania kliniczne z randomizacją – wyłączone leczenie adjuwantowe (APHINITY):

P+T+CTH vs PBO+T+CTH

Badanie APHINITY (NCT01358877) było wieloośrodkową (549 ośrodków, w tym w Polsce), podwójnie zaślepioną próbą kliniczną z randomizacją, przeprowadzoną w stosunkowo dużej grupie chorych na raka piersi HER2+ (2400 vs 2404 osób, P+T+CTH vs PBO+T+CTH). Sponsorem badania były F. Hoffmann – La Roche/Genentech.

Do badania APHINITY włączano dorosłe pacjentki z nieprzerzutowym, inwazyjnym, adekwatnie usuniętym rakiem piersi z histologicznie potwierdzoną nadekspresją HER2. Z udziału w badaniu wykluczała wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia raka, przebyte leczenie anty-HER2 lub biologiczna terapia przeciwnowotworowa oraz immunoterapia.

W badaniu głównie oceniono przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), które definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia określonych zdarzeń nawrotu (ipsilateralny nawrót inwazyjnego guza, ipsilateralny nawrót miejscowo-regionalny inwazyjnego guza, odległy nawrót choroby, kontralateralny inwazyjny guz) lub zgonu. Dodatkowo wyróżniono również szereg punktów końcowych, które w większości stanowiły różne warianty przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (poszerzone definicje). W badaniu oceniono również przeżycie całkowite, jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii. Dla głównego punktu końcowego (IDFS) przedstawiono wyniki w podgrupach, w tym wśród chorych z

wyjściowo zajętych węzłami chłonnymi (1503 vs 1502, odpowiednio P+T+CTH vs PBO+T+CTH, co stanowi ponad 60% populacji ogólnej próby).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

W każdym punkcie odcięcia danych odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH – dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 11,3 lata HR wyniósł 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92). Wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby inwazyjnej, najczęściej wynikał on z pojawienia się przerzutów odległych – w najdłuższym okresie obserwacji taka sytuacja dotyczyła 6,3% chorych z grupy otrzymującej P+T+CTH oraz 8,8% chorych z grupy PBO+T+CTH, w tym przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego były przyczyną stwierdzenia nawrotu choroby inwazyjnej u 2,1% chorych z grupy interwencji oraz 2,2% chorych z grupy kontrolnej

Istotny wynik wskazujący na korzystny efekt adjuwantowej terapii pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem odnotowano też w podgrupie **chorych z zajętych węzłami chłonnymi**, a obserwowany efekt dla każdego punktu odcięcia danych był większy niż w populacji ITT – w najdłuższym okresie obserwacji HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88). W przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej nie różniło się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami interwencji. Z kolei biorąc pod uwagę zajęcie węzłów chłonnych i status receptorów hormonalnych, tylko w podgrupie pacjentów z zajętych węzłami chłonnymi i dodatnim statusem receptorów hormonalnych obserwowano znamienne efekty adjuwantowej terapii P+T+CTH – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,3 lata HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), niemniej w podgrupie z zajętych węzłami chłonnymi i ujemnym statusem receptorów hormonalnych wyniki były spójne i liczbowo także wskazywały na zmniejszenie ryzyka. Istotne wyniki na korzyść P+T+CTH odnotowano także w medianie okresu obserwacji wynoszącej 74,1 miesiąca w analizie z podziałem na poszczególną liczbę zajętych węzłów chłonnych.

Ponadto w publikacji *Gelber 2022* podkreślono, że wyniki analizy STEPP potwierdzają wnioskowanie o tym, że dodanie adjuwantowego pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii jest korzystne u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2+ oraz zajęciem węzłów chłonnych. Wyraża się to w średnim bezwzględny zysku na poziomie 4,5 p.p. w 6-letnim IDFS, odpowiednio 87,9% vs 83,4%. Korzyści te są widoczne niezależnie od podgrupy STEPP, przy czym największy zysk obserwuje się w podgrupie

ze średnim złożonym ryzykiem klinicznym (6,9 p.p., odpowiednio 93,6% vs 86,7%), ze średnią liczbą kopii HER2 (7,4 p.p., odpowiednio 90,7% vs 83,3%) oraz z najwyższym odsetkiem komórek TIL (7,4 p.p., odpowiednio 92,3% vs 84,9%).

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja)

W okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca w grupie otrzymującej pertuzumab wraz z trastuzumabem odnotowano mniej zdarzeń spełniających kryteria zdarzeń IDFS w poszerzonej definicji, niż w grupie kontrolnej gdzie nie stosowano pertuzumabu – 7,9% vs 9,6%. Różnice te były istotne statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99), p = 0,0430. Odsetek chorych uzyskujących 10-letnie IDFS według poszerzonej definicji wyniósł 85,23% w grupie pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem oraz 81,31% w grupie otrzymującej trastuzumab bez pertuzumabu.

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Wśród chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe zawierające trastuzumab i pertuzumab stwierdzano mniejszą częstość zdarzeń określających DFS, niż w grupie kontrolnej bez pertuzumabu w medianie okresie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca: 8,0% vs 9,8%. Ryzyko pojawienia się choroby było istotnie niższe u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe bez pertuzumabu, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98), p = 0,0327. 10-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 85,01% w grupie P+T+CTH, w porównaniu do 80,54% w grupie PBO+T+CTH.

Okres wolny od wznowy (RFI)

Zdarzenia wznowy w okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej pertuzumab z trastuzumabem, w porównaniu do grupy bez pertuzumabu: 5,8% vs 7,2%. Ryzyko pojawienia się wznowy było istotnie mniejsze w grupie P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p = 0,0430. Odsetek pacjentek uzyskujących 10 lat bez zdarzeń wznowy wyniósł odpowiednio w tych grupach 91,87% oraz 88,10%.

Okres wolny od raka piersi (BCFI)

Ryzyko wystąpienia raka piersi (wznowa lub rak drugiej piersi) było istotnie, o 23% mniejsze u chorych otrzymujących P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), p = 0,0186.

Okres wolny od wznowy odległej (DRFI)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zdarzenie odległej wznowy nowotworu w okresie obserwacji o medianie 74,1 miesiąca odnotowano u 149 (6,2%) chorych z grupy P+T+CTH oraz u 194 (8,1%) chorych z grupy PBO+T+CTH i wykazano znamienne różnice na korzyść pierwszej z nich: HR = 0,76 (95% CI: 0,62; 0,95), $p = 0,0134$. 10-letnie odsetki chorych wolnych od wznowy odległej wyniosły 92, 85% oraz 90,01% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości poszczególnych rodzajów wznowy choroby odległej. Najczęstszym miejscem występowania tego rodzaju wznowy były płuca/wątroba/opłucna – dotyczyła 1,8% chorych w grupie P+T+CTH i 2,5% w grupie kontrolnej badania.

Istotne mniejsze ryzyko pojawienia się wznowy odległej podczas terapii P+T+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano także w **podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi**, HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93). Znamiennych różnic między wyróżnionymi interwencjami nie stwierdzono w przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych

Przeżycie całkowite (OS)

W trzech wykonanych analizach *interim* nie stwierdzono istotnych różnic między grupą P+T+CTH, a PBO+T+CTH w ocenie przeżycia całkowitego. Końcowa analiza OS wykazała natomiast, że ryzyko wystąpienia zgonu jest istotnie, o 17% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,83 (95% CI: 0,69; 1,00), $p = 0,0441$ (wartość p wymagana dla istotności statystycznej to $\leq 0,0496$).

Podobnie było w medianie obserwacji wynoszącej 11,3 lata dla **podgrupy pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi** – ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o 21% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97). W przypadku pacjentów bez przerzutów do węzłów nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie przeżycia całkowitego między P+T+CTH, a PBO+T+CTH.

Jakość życia

Odsetki chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 w poszczególnych punktach końcowych próby były wysokie przez cały okres trwania badania – utrzymywały się na poziomie 87-97%, co oznaczało, że co najmniej tyle pacjentów odpowiedziało na co najmniej jedno pytanie dotyczące danej analizy jakości życia. Uznane, że dane dla wszystkich kwestionariuszy są wystarczające do oceny. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w odsetkach pacjentek wypełniających kwestionariusze między wyróżnionymi grupami, jak i między chemioterapią z udziałem antracyklin czy schematem bez nich.

Badacze podali, że wyniki dotyczące **ogólnej oceny stanu zdrowia** w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a

następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji. Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu i na końcu leczenia analizowanymi terapiami (odpowiednio -1,50 [95% CI: -2,80; -0,20], $p = 0,0241$ i -2,00 [95% CI: -3,27; -0,73], $p = 0,0021$) – w kolejnych punktach czasowych próby, aż do 36. tygodnia obserwacji różnice te były już nieznamienne. W następnej tabeli przedstawiono informacje o odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie zaobserwowano w tym zakresie żadnych istotnych różnic między P+T+CTH, a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także znamienych różnic w odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Badacze wskazali, że średnie wyniki dotyczące **funkcjonowanie fizycznego** oraz **ról społecznych** były porównywalne między interwencjami w trakcie terapii. Redukcja punktacji dotycząca **funkcjonowania fizycznego** była klinicznie istotne do momentu zakończenia leczenia taksami, a następnie podczas terapii anty-HER2 powróciła do wartości wyjściowej. **Funkcjonowanie społeczne** i **poznawcze** pacjentek utrzymało się podczas leczenia, podczas gdy wartości **funkcjonowania emocjonalnego** poprawiły się w porównaniu do wartości wyjściowych.

W publikacji *Bines 2021* podano, że wyniki dotyczące **biegunki** wskazywały na istotne zwiększenie tego objawu zarówno po zakończeniu leczenia taksanami, jak i podczas terapii anty-HER2. Wyniki powróciły do wartości wyjściowych po zakończeniu tego leczenia. Zmiany w objawach zmęczenia i duszności, **AEs związanych z leczeniem ogólnoustrojowym**, jak i **wyglądem ciała** były istotne klinicznie i uległy pogorszeniu w obu analizowanych grupach pod koniec leczenia taksanami, natomiast w przypadku utraty apetytu pogorszenie było klinicznie istotne tylko w grupie P+T+CTH. W trakcie terapii anty-HER2 ocena **AEs związanych z terapią ogólnoustrojową**, jak i **wyglądem ciała** uległy poprawie. Natomiast rezultaty domen odnośnie do **nudności/wymiotów**, **bólu**, **zaparc**, **trudności finansowych** i **bezsensowności** utrzymywały się na podobnym poziomie przez cały czas trwania badania. Ocena zadowolenia seksualnego i **wypadania włosów** uległa klinicznie istotnemu pogorszeniu pod koniec leczenia taksanami, a te pierwsze uległy poprawie podczas terapii celowanej na HER2. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w **objawach dotyczących ramienia**, jak i **piersi**. Ponadto badacze podali, że u pacjentek leczonych antracyklinami i chorymi bez takiej terapii oceny jakości życia były zgodne z tymi w populacji ogólnej, nawet mimo zwiększonej częstości biegunki wśród pacjentek nieleczonych antracyklinami.

W większości analizowanych domen skali EQ-5D-3L w poszczególnych punktach czasowych badania nie stwierdzono istotnych różnic między P+T+CTH, a PBO+T+CTH. Jedyne znamienne różnice dotyczyły odsetka chorych z brakiem problem w kontekście **mobilności**, jak i pewnymi problemami w tym zakresie, które były odpowiednio istotnie wyższe i znamienne mniejsze podczas terapii P+T+CTH w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,07), $p = 0,0383$, NNT = 37 (95% CI: 19; 670) i RR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99), $p = 0,0401$, NNT = 38 (95% CI: 20; 791). Podobnie było dla odsetka pacjentów z brakiem problemów w zakresie **bólu/dyskomfortu**, jak i pewnych problemów w tym zakresie w momencie zakończenia leczenia taksanami, odpowiednio RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,18), $p = 0,0069$, NNT = 25 (95% CI: 15; 88) i RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,99), $p = 0,0132$, NNT = 27 (95% CI: 15; 125). Z kolei na końcu podawania analizowanych terapii stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie P+T+CTH dla pewnych problemów związanych z **samoopieką** (RR = 11,55 [95% CI: 5,62; 23,74], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 21; 33]), a dla 18 miesięcy obserwacji znamienne wyższy odsetek braku problemów w tym zakresie, RB = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02), $p = 0,0422$, NNT = 84 (95% CI: 43; 2305).

Ogółem intensyfikacja leczenia adjuwantowego nie wpłynęła negatywnie na zdolność do wykonywania codziennych czynności oraz jakość życia chorych.

Bezpieczeństwo

W większości opisywanych kategorii AEs odnotowano ich istotnie większą częstość podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH. Dotyczyło to **jakichkolwiek AEs** (RR = 1,02 [95% CI: 1,01; 1,03], $p < 0,0001$, NNH = 49 [95% CI: 38; 68]), **AEs ≥ 3 stopnia ogółem** (RR = 1,12 [95% CI: 1,07; 1,17], $p < 0,0001$, NNH = 15 [95% CI: 11; 25]), **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (RR = 1,21 [95% CI: 1,10; 1,33], $p < 0,0001$, NNH = 20 [95% CI: 14; 40]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia** (RR = 1,16 [95% CI: 1,10; 1,24], $p < 0,0001$, NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO** (RR = 1,16 [95% CI: 1,06; 1,27], $p = 0,0010$, NNH = 24 [95% CI: 15; 58]) oraz **zgonu z innych powodów** (RR = 6,02 [95% CI: 3,27; 11,07], $p < 0,0001$, NNH = 40 [95% CI: 31; 57]).

Biorąc pod uwagę **AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia** istotnie częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH występowały: nudności (RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,10], $p = 0,0091$, NNH = 29 [95% CI: 17; 113]), biegunka (RR = 1,58 [95% CI: 1,50; 1,66], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), zmęczenie (RR = 1,10 [95% CI: 1,04; 1,17], $p = 0,0017$, NNH = 23 [95% CI: 14; 59]), zapalenie jamy ustnej (RR = 1,19 [95% CI: 1,08; 1,31], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), niedokrwistość (RR = 1,20 [95% CI: 1,09; 1,32], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), zaburzenia smaku (RR = 1,21 [95% CI: 1,09; 1,34],

$p = 0,0003$, NNH = 23 [95% CI: 15; 50]), wysypka (RR = 1,27 [95% CI: 1,14; 1,41], $p < 0,0001$, NNH = 19 [95% CI: 13; 33]), spadek apetytu (RR = 1,20 [95% CI: 1,08; 1,34], $p = 0,0008$, NNH = 25 [95% CI: 16; 60]), zapalenie błony śluzowej (RR = 1,25 [95% CI: 1,12; 1,40], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 42]), krwawienie z nosa (RR = 1,34 [95% CI: 1,18; 1,53], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 40]), suchość skóry (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,38], $p = 0,0337$, NNH = 50 [95% CI: 26; 633]), świąd (RR = 1,55 [95% CI: 1,32; 1,82], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 15; 32]), parestezje (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,39], $p = 0,0485$, NNH = 57 [95% CI: 29; 7219]), ból jamy ustnej i gardła (RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52], $p = 0,0195$, NNH = 54 [95% CI: 30; 331]), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,40 [95% CI: 1,15; 1,70], $p = 0,0009$, NNH = 39 [95% CI: 25; 93]), skurcze mięśni (RR = 1,79 [95% CI: 1,45; 2,22], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 19; 39]), katar (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,78], $p = 0,0008$, NNH = 41 [95% CI: 26; 97]), hemoroidy (RR = 1,51 [95% CI: 1,21; 1,88], $p = 0,0003$, NNH = 39 [95% CI: 25; 82]), zmniejszenie masy ciała (RR = 2,57 [95% CI: 1,98; 3,33], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 16; 28]), lęk (RR = 1,40 [95% CI: 1,10; 1,77], $p = 0,0062$, NNH = 56 [95% CI: 33; 192]), hipokaliemia (RR = 1,58 [95% CI: 1,24; 2,02], $p = 0,0003$, NNH = 42 [95% CI: 28; 89]) i hipomagnezemia (RR = 1,93 [95% CI: 1,48; 2,52], $p < 0,0001$, NNH = 33 [95% CI: 24; 55]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii P+T+CTH stwierdzono: ból stawów (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0041$, NNT = 27 [95% CI: 16; 82]), zaparcia (RR = 0,92 [95% CI: 0,84; 1,00], $p = 0,0487$, NNT = 39 [95% CI: 20; 5204]), ból mięśni (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,97], $p = 0,0070$, NNT = 29 [95% CI: 17; 104]), obrzęk obwodowy (RR = 0,85 [95% CI: 0,76; 0,96], $p = 0,0090$, NNT = 34 [95% CI: 20; 135]), zmniejszona liczba białych krwinek (RR = 0,80 [95% CI: 0,68; 0,95], $p = 0,0083$, NNT = 42 [95% CI: 24; 160]), nadciśnienie (RR = 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97], $p = 0,0266$, NNT = 75 [95% CI: 40; 611]) i zwiększenie masy ciała (RR = 0,46 [95% CI: 0,34; 0,62], $p < 0,0001$, NNT = 35 [95% CI: 25; 56]).

Wśród analizowanych **ciężkich AEs**, tylko biegunka występowała znamienne częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 3,28 (95% CI: 1,94; 5,55), $p < 0,0001$, NNH = 59 (95% CI: 42; 101). Natomiast w przypadku poszczególnych **zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia**, w większości porównań nie obserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się AEs po stronie P+T+CTH stwierdzono w przypadku biegunki, RR = 2,26 (95% CI: 2,07; 3,32), $p < 0,00001$, NNH = 17 (95% CI: 14; 22) oraz niedokrwistości, RR = 1,47 (95% CI: 1,16; 1,85), $p = 0,0013$, NNH = 46 (95% CI: 29; 115).

Wykazano też, że **zdarzenia kardiologiczne** określane jako główne były stosunkowo rzadkie i odnotowano je u 21 (0,9%) osób z grupy P+T+CTH oraz 11 (0,5%) w grupie PBO+T+CTH. Podobnie było z kardiologicznymi zdarzeniami drugorzędowymi, które stwierdzono u odpowiednio 2,9% i 3,0% chorych. Nie

odnotowano istotnych różnic między analizowanymi interwencjami dla tych grup zdarzeń sercowych. W większości analizowanych kardiologicznych AEs nie było istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Znamiennej niekorzyści na rzecz terapii P+T+CTH stwierdzono jedynie dla niewydolności serca III lub IV NYHA i istotnego zmniejszenia LVEF. W najdłuższej medianie okresu obserwacji RR wyniósł 2,62 (95% CI: 1,09; 6,25), $p = 0,0305$, NNH = 213 (95% CI: 114; 1693). Podobnie było w przypadku nieco krótszego okresu obserwacji o medianie 101 miesięcy (RR dla populacji ITT wyniósł 2,71 [95% CI: 1,06; 6,92], $p = 0,0367$, NNH = 235 [95% CI: 123; 2419]). Dla tego okresu podano jednocześnie informacje o częstości tego zdarzenia w podgrupie pacjentów stosujących antracykliny i bez takiego leczenia – odpowiednio RR wyniósł w nich 2,89 (95% CI: 1,04; 8,01), $p = 0,0411$, NNH = 201 (95% CI: 105; 2574) i 1,93 (95% CI: 0,18; 21,24), $p = 0,5904$. Może to sugerować, że efekt w populacji ogólnej może wynikać z zastosowania schematu chemioterapii z udziałem antracyklin

Dodatkowo podano, że 6/2364 (0,3%) chorych w grupie P+T+CTH przerwało terapię z powodu **zdarzenia anafilaktycznego/nadwrażliwości**. Wśród nich 4 uznano za związane z terapią anty-HER2. Nie zgłoszono żadnego takiego przypadku zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu. Wszystkie reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości ustąpiły. Częstość występowania opisywanych AEs zarówno ogółem, jak i w ≥ 3 . stopniu nasilenia była najwyższa na początku leczenia i zmniejszała się w późniejszych cyklach. Zdecydowana większość zdarzeń w 3. stopniu nasilenia wystąpiła podczas fazy chemioterapii.

Badania kliniczne z randomizacją – leczenie neoadjuwant + adjuwant (PEONY):

P+T+CTH vs PBO+T+CTH

Badanie PEONY (NCT02586025) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo. Metodyka badania zakładała włączenie pacjentek z Azji (głównie z Chin, Tajwanu, Korei Południowej i Tajlandii), z potwierdzonym HER2-dodatnim wczesnym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Celem była ocena leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem (grupa P+T+CTH) w porównaniu z placebo, trastuzumabem i docetakselem (grupa PBO+T+CTH).

Populację docelową raportu stanowiły chore na inwazyjnego HER2-dodatniego raka piersi, we wczesnym stadium, z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cN+) z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR (ypT0/is N0)) – w przypadku chorych z zastosowanym systemowym leczeniem przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa). W badaniu PEONY chore otrzymywały leczenie neoadjuwantowe,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

jednak włączano do niego chore bez względu na obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych. Poszukiwana populacja cN+ stanowi jedynie jedną z podgrup, wyróżnioną na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji (nie stanowiła czynnika stratyfikacyjnego).

Badanie finansowane było przez F. Hoffmann-La Roche Ltd. Prowadzono je w 23 azjatyckich ośrodkach. Ze względu na poprawny sposób randomizacji (z uwzględnieniem czynników stratyfikacji) oraz utrzymywanie podwójnego zaślepienia, badanie uzyskało maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad, a ryzyko występowania błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 oszacowano na niskie.

Analiza pierwotna (DCO: 23.10.2017) wykonywana była bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek. Natomiast analiza końcowa – długoterminowe wyniki oceny EFS, DFS i OS dotyczyły okresu 5 lat obserwacji (DCO: 30.07.2021). Mediana Okresu obserwacji dla całej populacji ITT wyniosła ok. 63 miesiące – 62,9 miesiące (zakres: 1,3-70,1) w grupie z pertuzumabem i 62,3 miesiące (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo.

Do badania PEONY pacjentów rekrutowano w okresie od 14 marca 2016 do 13 marca 2017. 329 pacjentek poddano randomizacji (219 do grupy P+T+CTH, 110 do grupy PBO+T+CTH), etap leczenia neoadjuwantowego ukończyło 97,7% osób w grupie P+T+CTH i 98,2% w grupie PBO+T+CTH. Do etapu operacji chirurgicznej przystąpiło 216 (95,9%) pacjentek z grupy pertuzumabu i 109 (95,5%) z grupy placebo. W fazie adjuwantowej leczenie chemioterapią kontynuowało odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%) pacjentek, a leczenie adjuwantowe anty-HER2 odpowiednio 204 (93,2%) i 99 (90,0%).

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności prowadzona była w populacji chorych poddanych randomizacji (ITT). Ocenę przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą (EFS) i przeżycie całkowite (OS) analizowano w populacji ITT, a przeżycie wolne od choroby (DFS) – w populacji chorych poddanych operacji. Wyniki analizowano w 5-letnim okresie obserwacji.

Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS). Wykazano istotne statystycznie wydłużenie EFS u chorych w grupie P+T+CTH w porównaniu do grupy PBO+T+CTH.

- W podgrupie chorych z cN+ mediany EFS nie zostały osiągnięte; zdarzenia związane z chorobą wystąpiły odpowiednio u 18,1% vs 28,4% chorych, **HR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,97)**;

- W populacji ITT zdarzenia związane z chorobą wystąpiły odpowiednio u 14,6% vs 24,5% chorych, **HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,89)**. 3-letnie EFS wyniosło 88,9% vs 79,7%, a 5-letnie – 84,8% vs 73,7%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). Wykazano istotne statystycznie wydłużenie DFS u chorych w grupie P+T+CTH w porównaniu do grupy PBO+T+CTH.

- W podgrupie chorych z cN+ mediany DFS nie zostały osiągnięte; choroba lub zgon wystąpiły odpowiednio u 17,1% vs 27,4% chorych, **HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98)**;
- W populacji ITT choroba lub zgon wystąpiły odpowiednio u 13,8% vs 23,8% chorych, **HR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88)**. 3-letnie DFS wyniosło 90,1% vs 81,1%, a 5-letnie – 86,0% vs 75,0%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Przeżycie całkowite (OS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite.

- Brak wyników w podgrupie chorych z cN+;
- W populacji ITT zgony raportowano odpowiednio u 5,5% vs 10,0% chorych, **HR = 0,53 (95% CI: 0,23; 1,19)**. 3-letnie OS wyniosło 97,0% vs 91,0%, a 5-letnie – 93,9% vs 90,0%, odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Wyniki dostępne były tylko dla całej włączonej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych cN+.

Poszczególne kategorie AEs raportowano z podobną częstością w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH:

- AEs ogółem: 100% vs 99,1%;
- AEs o nasileniu 5 stopnia (skutkujące zgonem): 0,9% vs 1,8%;
- AEs skutkujące zakończeniem leczenia: 0,9% vs 0,0%;
- modyfikacja leczenia z powodu AEs: 18,8% vs 15,5%;
- nie odnotowano przypadków AESI.

Najczęstsze AEs (o częstości powyżej 50% w obu grupach) raportowano z podobną częstością w obu grupach:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- neutropenia: 70,6% vs 66,4%;
- leukopenia: 61,9% vs 60,9%;
- łysienie: 52,8% vs 50,9%.

Istotnie statystycznie częściej w grupie P+T+CTH, w porównaniu do PBO+T+CTH, raportowano:

- biegunka: 40,8% vs 17,3%, RR = 2,36 (95% CI: 1,52; 3,67), p = 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 8);
- zakażenie górnych dróg oddechowych: 26,6% vs 12,7%, RR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,58), p = 0,0071, NNH = 8 (95% CI: 5; 19).

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia w trakcie całego badania PEONY wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach: 70,6% i 68,2%, odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH i były zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa dla chemioterapii. Najczęstszymi AEs ≥ 3 stopnia były:

- neutropenia: 59,2% vs 55,5%;
- leukopenia: 34,4% vs 34,5%.

Ciężkie AEs raportowano z podobną częstością w obu grupach: 17,0% vs 13,6%, odpowiednio w grupie P+T+CTH i PBO+T+CTH. SAEs obejmowały:

- gorączka neutropeniczna: 4,1% vs 2,7%;
- mielosupresja: 1,4% vs 0,0%;
- zapalenie płuc: 1,8% vs 0,9%.

Zdarzenia sercowe występowały rzadko. Zdarzenia związane ze znacznym spadkiem LVEF wystąpiły u 2 pacjentek w każdej z grup (0,9% vs 1,8%). Nie stwierdzono pierwotnych zdarzeń sercowych (takich jak niewydolność serca [klasyfikacja czynnościowa NYHA III lub IV] i znaczny spadek LVEF), ani wtórnych zdarzeń sercowych.

Badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej (BERENICE):

P+T+CTH w 2 kohortach różniących się schematami CTH

Badanie BERENICE było wieloośrodkowym badaniem klinicznym II fazy bez randomizacji, *open-label*, prowadzonym w dwóch kohortach, w których chore na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi poddano leczeniu neoadjuwantowemu pertuzumabem z trastuzumabem i standardową chemioterapią

opartą na antracyklinach i taksanie, a po leczeniu chirurgicznym kontynuowano pertuzumab z trastuzumabem, do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Dwie kohorty badania różniły się zastosowanym schematem chemioterapii (ddAC, a następnie paklitaksel lub FEC, a następnie docetaksel), w obu stosowano trastuzumab i pertuzumab w identycznych dawkach, liczbie cykli i etapach leczenia. Schemat CTH był wskazywany przez lekarza prowadzącego, a badanie nie miało na celu porównywania kohort. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa kardiologicznego.

W przeglądzie uwzględniono wyniki analizy końcowej, obejmującej etap leczenia adjuwantowego lub szerszego (całe leczenie okołoperacyjne, cały okres badania) oraz okres obserwacji po zakończeniu leczenia (TFFU; ang. *Treatment-Free Follow Up*), na podstawie publikacji *Dang 2022* i źródeł uzupełniających (*Dang 2021*, *NCT02132949*). W ocenie skuteczności dla populacji z cN+ dostępne były wyniki oceny przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS); przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie całkowite (OS) i bezpieczeństwo oceniono wyłącznie w populacji ITT.

Skuteczność praktyczna

W okresie obserwacji o medianie 5,4 roku, u pacjentek leczonych pertuzumabem i trastuzumabem w kohortach ddAC→PXL+P+T (N = 199) i FEC→DXL+P+T (N = 202) uzyskano następujące wyniki, odpowiednio:

- **przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS):** w subpopulacji z cN+ mediana EFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie EFS wyniosło 88,6% (95% CI: 82,1%; 95,1%) i 88,9% (95% CI: 83,2%; 94,6%); w populacji ITT mediana EFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie EFS wyniosło 90,8% (86,5%; 95,2%) i 89,2% (84,8%; 93,6%);
- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):** w populacji ITT mediana IDFS w obu kohortach nie została osiągnięta, 4-letnie IDFS wyniosło 92,6% (95% CI: 88,7%; 96,5%) i 91,1% (95% CI: 87,0%; 95,1%); wznowę inwazyjnego raka piersi odnotowano u 7,5% i 12,6% chorych, wznowy odległe (6,5% i 6,6%) stwierdzano częściej niż regionalne (1,0% i 2,0%) i miejscowe (1,0% i 2,0%), wznowy w OUN były rzadkie (2,0% i 3,5%);
- **przeżycie całkowite (OS):** w populacji ITT mediana OS w obu kohortach nie została osiągnięta, 5-letnie OS wyniosło 96,1% (95% CI: 93,3%; 98,9%) i 93,8% (95% CI: 90,3%; 97,2%); wszystkie zgony (n = 7 i 13; 3,5% i 6,6%) wystąpiły w trakcie TFFU, główną przyczyną była progresja raka piersi (2,0% i 6,1%).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku. Wyniki dostępne były tylko dla całej włączonej populacji, nie wyróżniono wyników dla chorych z cN+.

Profil AEs w okresie leczenia adjuwantowego – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- AEs ogółem: 94,5% i 90,0%, w większości o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, najczęściej biegunka (7,2% i 18,4%) i zmniejszenie LVEF (7,7% i 10,0%);
- AEs w stopniu ≥ 3 : 12,7% i 21,1%, najczęściej zmniejszenie LVEF (2,8% i 3,2%), nieżyt żołądkowo-jelitowy (0 i 2,1%), popromienne uszkodzenie skóry (0,6% i 2,1%) i nadciśnienie tętnicze (0,6% i 2,1%);
- AEs ciężkie: 8,3% i 8,9%, nie odnotowano zgonów, najczęściej zmniejszenie LVEF (1,1% i 2,1%) i zapalenie piersi (1,1% i 0);
- AEs o podejrzanym związku z pertuzumabem: 57,5% i 63,2%;
- AEs w trakcie wlewu pertuzumabu: 1,1% i 0,5%;
- AEs podlegające monitorowaniu - najczęściej zgłaszane: wysypka (32,6% i 32,1%), biegunka (14,4% i 23,7%), zmniejszenie LVEF (8,3% i 10,5%), zapalenie błon śluzowych (5,5% i 12,1%), reakcje związane z wlewem (7,4% i 3,9%);
- modyfikacja leczenia z powodu AE: wycofanie pertuzumabu – 4,4% i 5,3%; wstrzymanie/opóźnienie dawki pertuzumabu – 12,2% i 14,7% (najczęściej jednorazowo, dwukrotne lub częstsze wstrzymanie/opóźnienie dawki pertuzumabu było rzadkie – 0,6% i 2,6%).

Profil AEs w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (TFFU) – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- AEs ogółem: 1,5% i 3,5%;
- AEs w stopniu ≥ 3 : 1,0% i 2,5%;
- AEs ciężkie: 1,5% i 3,5%;
- drugi pierwotny nowotwór złośliwy (inny niż rak piersi): 0 vs 3,0%;
- zgon z powodu AE: 0,5% [n = 1] vs 0;
- bezpieczeństwo kardiologiczne: zmniejszenie LVEF (0,5% [n = 1] vs 0,5% [n = 1]), niewydolność serca (0 vs 0,5% [n = 1]).

Bezpieczeństwo kardiologiczne – odpowiednio w kohortach ddAC→PXL+P+T i FEC→DXL+P+T:

- w okresie leczenia adjuwantowego: niewydolność serca (HF; ang. *Heart Failure*) klasy III/IV wg NYHA – 0 i 0,5%; HF ogółem – 0 i 1,1%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$ – 7,7% i 10,5% (potwierdzone – 2,8% i 3,2%); ≥ 1 istotny spadek LVEF – 5,0% i 7,4%; zmniejszenie LVEF ogółem – 8,3% i 10,5%;
- w okresie TFFU: HF klasy III/IV wg NYHA – 0 i 0,5%; HF ogółem – 0 i 0,5%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$ – 6,0% i 3,5% (potwierdzone – 3,0% i 1,0%); ≥ 1 istotny spadek LVEF – 3,0% i 2,5%;
- w całym okresie obserwacji w badaniu (neoadjuwant + adjuwant + TFFU): HF klasy III/IV wg NYHA – 1,5% i 1,0%; zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej do $< 50\%$ – 13,6% i 12,1%; najwięcej pierwszorazowych zdarzeń HF klasy III/IV wg NYHA ($n = 3$) wystąpiło w okresie leczenia neoadjuwantowego, po 1 dodatkowym zdarzeniu – w fazie adjuwantu i TFFU;
- zmiana wartości LVEF w okresie badania: w trakcie leczenia anty-HER2 obserwowano stopniowe zmniejszanie się średnich LVEF, a następnie powrót do wartości bliskich wyjściowym w okresie TFFU (w obu kohortach); w momencie ostatniej oceny średnia LVEF była niższa od wartości wyjściowej o przeciętnie 2,33 (95% CI: 0,98; 3,67) i 2,01 (95% CI: 0,69; 3,34);
- ustąpiło 92,3% i 100% epizodów obniżenia LVEF oraz 80,0% (4/5) i 100% (3/3) zdarzeń HF w klasie NYHA II-IV.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (NeoPearl):

P+T+CTH vs T+CTH

NeoPearl to wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (kategoria IIID). Jest to badanie prowadzone rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, z ang. *real-world data*) 17 włoskich ośrodków onkologicznych. Badanie oceniało praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu z lub bez pertuzumabu (porównywane kohorty) w leczeniu neoadjuwantowym oraz jego kontynuację także po operacji w ramach terapii adjuwantowej.

Analizie poddano populację chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z nadekspresją HER2 w stadium II lub III. W badaniu wyróżniono 2 kohorty:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- **Kohorta P+T+CTH (eksperymentalna):** pacjentki, u których zastosowano terapię okołoperacyjną obejmującą pertuzumab, trastuzumab i chemioterapię (137 chorych),
- **Kohorta T+CTH (kontrolna):** pacjentki poddane terapii okołoperacyjnej z użyciem trastuzumabu i chemioterapii, bez dodania pertuzumabu (134 chore).

W badaniu wyróżniono również w wyniki w podgrupie chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi (cN+): N=102 w kohorcie P+T+CTH i N=48 w kohorcie T+CTH.

Przydział pacjentów do konkretnej interwencji był wynikiem niezależnych decyzji klinicznych w ośrodkach leczenia. Obie grupy pochodzą z tego samego rejestru oraz dotyczą tego samego okresu oceny.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych i uzyskało maksymalną ocenę 9/9 w skali NOS dla badań kohortowych.

Analiza została wykonana dla odcięcia danych 20 września 2022 r., przy medianie okresu obserwacji 59,5 miesięcy (95% CI: 53,2; 65,9) – był to okres wystarczająco długi do oceny zakładanego 5-letniego EFS.

Wyniki przedstawiono w całej włączonej populacji, a także w populacji dopasowanej PSM (ang. *Propensity Score Matching*).

Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności wykonywano w całej włączonej populacji chorych, które otrzymały leczenie – zgodnie z przydziałem do kohort na etapie leczenia neoadjuwantowego: P+T+CTH i T+CTH.

Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), jeden z głównych punktów końcowych, def. go jako czas od momentu operacji do wystąpienia nawrotu choroby, przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ogółem wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od zdarzenia w kohorcie P+T+CTH w porównaniu do kohorty T+CTH:

- W populacji ogólnej HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97), p = 0,041; 5-letnie EFS: 93,4% (95% CI: 89,1; 97,1) vs 81,3% (95% CI: 74,6; 88,1), p = 0,030;
- W analizie dla populacji dopasowanej metoda PSM potwierdzono wyniki: HR = 0,37 (95% CI: 0,15; 0,93), p = 0,035; 5-letnie EFS: 87,4% (76,6; 98,2) vs 74,1% (64,1; 84,1), p = 0,038.

- W podgrupie cN+ również potwierdzono istotną korzyść z dodania pertuzumabu do terapii T+CTH, 5-letnie EFS: 95,1% (95% CI: 91,2; 99,0) vs 62,5% (95% CI: 47,9; 77,1), $p \leq 0,001$; także dla populacji dopasowanej PSM: $p = 0,009$

Przeżycie całkowite (OS). Z uwagi na niską liczbę zdarzeń (zgonów) i wynikającą z niej niską moc statystyczną, analiza przeżycia całkowitego (OS) nie była możliwa do wykonania. Autorzy badania podkreślają potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań prowadzonych w warunkach rzeczywistych RWD.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w całej populacji chorych, które otrzymały leczenie, która objęła wszystkie włączone pacjentki.

Ocena kardi toksyczności wykonana u wszystkich pacjentek. Częstość występowania kardiologicznych AEs nie różniła się istotnie między kohortami P+T+CTH i T+CTH:

- AEs kardiologiczne ogółem: 10,2% vs 4,4%, a o nasileniu ≥ 3 stopnia: 3,6% vs 1,5%;
- główne AEs kardiologiczne: nieprawidłowości odcinka ST, tachykardia zatokowa oraz przemijające obniżenie LVEF.

Hematologiczne AEs występowały częściej w kohorcie T+CT. Jedyne istotne statystycznie różnice między kohortami P+T+CTH i T+CTH wykazano dla:

- neutropenii ogółem: 21,9% vs 47,0%, $RR = 0,47$ (95% CI: 0,32; 0,67), $p < 0,0001$, $NNT = 4$ (95% CI: 3; 8),
- neutropenii ≥ 3 stopnia: 5,1% vs 15,7%, $RR = 0,33$ (95% CI: 0,14; 0,74), $p = 0,0075$, $NNT = 10$ (95% CI: 6; 30).

Niehematologiczne AEs występowały z liczbowo większą częstością w kohorcie T+CTH, ale nie różniły się istotnie statystycznie między kohortami.

14 Dyskusja

Rak piersi z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2* (HER2-dodatni rak piersi) jest podtypem nowotworu piersi o szczególnie agresywnym przebiegu klinicznym oraz gorszym rokowaniu, który stanowi około 20% wszystkich przypadków raka piersi (*Jassem 2020, Sierocki 2025*). W przypadku pacjentek z guzem we wczesnym stadium zaawansowania, wprowadzenie do terapii okołoperacyjnej pierwszego leku anty-HER2 – trastuzumabu – istotnie wydłużyło okres wolny od wznowy choroby względem dotychczas stosowanej samej chemioterapii i leczenia lokoregionalnego. Niemniej, duża część (około 30%) pacjentek leczonych trastuzumabem wciąż doświadczała wznowy nowotworu (*Cameron 2017*). Znaczącym krokiem w kierunku dalszej poprawy rokowania chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi było dodanie do systemowego leczenia przedoperacyjnego drugiego, działającego komplementarnie przeciwciała anty-HER2 – pertuzumabu. Od listopada 2019 roku pertuzumab w neoadjuwancie jest w Polsce refundowany w wąskiej populacji pacjentek obciążonych występowaniem dodatkowych czynników ryzyka wznowy, w postaci wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych, przy jednocześnie dużych rozmiarach guza (>2 cm) (*MZ 23/10/2019*). Istotną zmianę w rokowaniu chorych w grupie wysokiego ryzyka przyniosło także włączenie do programu lekowego, w marcu 2022 roku, adjuwantowego leczenia trastuzumabem emtanzyną (koniugat przeciwciała i leku cytotoksycznego) jako opcji ratunkowej dla chorych, u których nie udało się uzyskać całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie neoadjuwantowe anty-HER2 (*MZ 21/02/2022*).

Do najważniejszych czynników rokowniczych w raku piersi, niezależnie od podtypu molekularnego, należy obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy (*Jassem 2020*). Przedmiotowy wniosek o refundację zakłada dodanie do obecnego programu lekowego nowej opcji intensyfikacji terapii, dla grupy chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy z uwagi na stwierdzone wyjściowo zajęcie regionalnego węzła chłonnego (lub większej liczby regionalnych węzłów chłonnych; N+) – poprzez dodanie pertuzumabu do leczenia adjuwantowego, obecnie realizowanego w docelowej populacji wyłącznie trastuzumabem. Pertuzumab stanowi istotne rozszerzenie standardowej terapii anty-HER2, wykazując mechanizm działania komplementarny wobec trastuzumabu poprzez wiązanie się z odmienną, drugą domeną zewnątrzkomórkową (subdomena II) receptora HER2. Podczas gdy trastuzumab hamuje przekazywanie sygnałów niezależne od ligandów, pertuzumab swoiście blokuje proces heterodimeryzacji HER2 z innymi receptorami z rodziny ErbB (szczególnie HER3, EGFR i HER4), co jest kluczowe dla aktywacji szlaków kinazy fosfatydylinozytolu 3 (PI3K) oraz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK). Synergistyczne połączenie obu

przeciwciał prowadzi do pełniejszej blokady sygnalizacji wewnątrzkomórkowej odpowiedzialnej za proliferację i przeżycie komórek nowotworowych, a także nasila mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Takie kompleksowe podejście terapeutyczne pozwala na przełamanie oporności i uzyskanie lepszej odpowiedzi klinicznej u pacjentów o niekorzystnym profilu rokowniczym (*APD Perjeta/Phesgo 2026*).

Obecnie w Polsce możliwości intensyfikacji leczenia we wnioskowanej grupie pacjentek jest zróżnicowana, w zależności od wielkości guza, jak i etapu postępowania, w którym wykryty zostanie dodatni stan węzłów chłonnych. Pacjentki, u których wyjściowo stwierdzone zostanie współistnienie cechy N+ (przed rozpoczęciem leczenia – cN+) i guza o rozmiarze co najmniej 2 centymetrów mogą zostać poddane krótkiemu cyklowi leczenia podwójną blokadą HER2 (pertuzumab + trastuzumab), równolegle z chemioterapią, w leczeniu neoadjuwantowym. Po leczeniu chirurgicznym wspomniane chore mogą otrzymać już tylko trastuzumab – do dopełnienia roku lub 18 cykli leczenia anty-HER2. W przypadku współistnienia cechy cN+ i guza mniejszego niż 2 cm chorym nie przysługuje obecnie refundacja pertuzumabu. Ta grupa pacjentek, pomimo rokowania pogorszonego z uwagi na cechę N+ może w leczeniu okołooperacyjnym otrzymać, poza chemioterapią, jedynie trastuzumab jako wyłączone leczenie anty-HER2. Dodatkowo u części chorych zajęcie węzłów chłonnych nie jest wykrywane w przedoperacyjnej ocenie klinicznej i radiologicznej (cN0). W takich przypadkach chore mogą zostać zakwalifikowane do pierwotnego leczenia chirurgicznego bez wstępnego leczenia systemowego, a dodatni stan węzłów chłonnych może zostać wykryty dopiero na etapie leczenia chirurgicznego (tj. w badaniu patologicznym – cecha pN+). W pewnych sytuacjach pacjentka może również zostać zakwalifikowana do pierwotnego leczenia chirurgicznego pomimo zajęcia węzłów chłonnych stwierdzonego klinicznie. Chore z pN+ nieleczone neoadjuwantowo stanowią kolejną grupę pacjentek pozbawionych obecnie możliwości zastosowania zintensyfikowanego leczenia anty-HER2. Pomimo pogorszonego rokowania wspomniana grupa chorych nie może obecnie skorzystać w leczeniu adjuwantowym ani z blokady HER2 z udziałem pertuzumabu (dostępnemu wyłącznie w neoadjuwancji), ani pooperacyjnego leczenia trastuzumabem emtanzyną (przysługującego wyłącznie chorym z inwazyjną chorobą resztkową po leczeniu neoadjuwantowym anty-HER2).

Z uwagi na możliwość oceny skuteczności leczenia przedoperacyjnego na podstawie surogatowego punktu końcowego – całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR), w badaniu NeoSphere (*Gianni 2012*), krótki (3-6 cykli) schemat leczenia neoadjuwantowego, tzw. „podwójną blokadą” anty-HER2 pertuzumab + trastuzumab stanowił pierwsze, warunkowo zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Perjeta® w 2013 roku (*FDA 2017*). Ostateczna ocena wartości terapii okołooperacyjnej z udziałem

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

pertuzumabu, na podstawie klinicznie istotnych punktów końcowych, w szczególności przeżycia całkowitego, wymagała znacznie dłuższego okresu obserwacji. Taka długofalowa ocena, bazująca na jednoznacznie interpretowalnych punktach końcowych, stanowiła cel badania z randomizacją APHINITY. W badaniu APHINITY ocenie poddano pełną roczną terapię okołoperacyjną z udziałem chemioterapii, trastuzumabu i pertuzumabu, realizowaną w całości w fazie pooperacyjnej (adjuwant). Pełna roczną terapię adjuwantową zarejestrowano (po raz pierwszy na świecie – przez FDA), w oparciu o pierwsze wyniki badania APHINITY, w 2017 roku – jednocześnie zatwierdzając ostatecznie (rejestracja „regularna”) dopuszczenie pertuzumabu do obrotu w leczeniu okołoperacyjnym (neoadjuwant, jak i pełne roczne leczenie okołoperacyjne, niezależnie od momentu leczenia chirurgicznego) chorych na wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy (*FDA 2017*). Końcowe wyniki próby APHINITY, z uwzględnieniem ostatecznej oceny przeżycia całkowitego, zaprezentowano w 2025 roku – po medianie ponad 11 lat obserwacji. Te długoletnie, dojrzałe wyniki RCT APHINITY, zostały uwzględnione w analizie klinicznej jako kluczowy dowód naukowy, obok krótszych i mniejszych badań, dostarczających dodatkowych danych w zakresie zastosowania wnioskowanej interwencji w schemacie neoadjuwant-postneoadjuwant (PE-ONY, BERENICE) oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej (NeoPearl).

Próba APHINITY była jedynym zidentyfikowanym w analizie klinicznej badaniem z randomizacją, które oceniało skuteczność terapii pertuzumabu dodanego do standardowego leczenia adjuwantowego trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią, w porównaniu do samej terapii trastuzumabem/chemioterapią, bez wcześniejszego leczenia przedoperacyjnego. Badanie obejmowało stosunkowo dużą grupę pacjentek ($N = 4804$). Przyjęte kryteria włączenia pozwalały na uwzględnienie szerokiej populacji kobiet z wczesnym rakiem piersi HER2+ – włączono zarówno pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych, jak i bez cechy N+ (po spełnieniu dodatkowych wymagań), a także pacjentki bez względu na status receptorów hormonalnych. Jednakże ponad 60% populacji ITT badania miało zajęte węzły chłonne, a dodatkowo dla części punktów końcowych przedstawiono osobne wyniki w tej właśnie podgrupie chorych. Wśród pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi (pN+), w medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 lata odnotowano istotne, 26% zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej w grupie otrzymującej podwójną blokadę HER2 z pertuzumabem i trastuzumabem, w porównaniu z terapią bez pertuzumabu ($HR = 0,74$ w populacji cN+, przy $HR = 0,79$ w całej populacji badania). Ocenę przeżycia całkowitego w ramach badania wykonano w ramach trzech analiz *interim*, jak i analizy końcowej, w której wykazano, że w podgrupie pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi ryzyko zgonu jest istotnie, o 21% niższe, w przypadku przyjęcia terapii z udziałem pertuzumabu. Podobny wniosek w tej podgrupie dotyczył także ryzyka wystąpienia wznowy odległej, które o 26% mniejsze u leczonych pertuzumabem, niż w

grupie kontrolnej. Korzyści kliniczne podgrupie pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych z badania APHINITY potwierdziła wykonana dodatkowo analiza w metodyce STEPP. Co istotne, poprawie przeżycia bez choroby inwazyjnej obserwowanej w badaniu nie towarzyszyło pogorszenie zdolności do wykonywania codziennych czynności lub jakości życia chorych. Terapia była dobrze tolerowana – obserwowane różnice w poszczególnych zdarzeniach niepożądanych były istotne zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść ocenianego leczenia. Jednakże w przypadku zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3 stopniu nasilenia, ich zwiększone ryzyko w grupie leczonej z udziałem pertuzumabu obserwowano tylko w przypadku biegunki i niedokrwistości. Pertuzumab zwiększał również ryzyko ciężkich przypadków biegunki. Należy przy tym zaznaczyć, że w większości przypadków odnotowanych w badaniu biegunka miała charakter łagodny i była możliwa do kontroli za pomocą powszechnie stosowanych leków przeciwbiegunkowych, rzadko także powodowała modyfikację prowadzonego leczenia. Co istotne, stosunkowo rzadko obserwowano zdarzenia kardiologiczne. W odniesieniu do większości analizowanych zdarzeń kardiologicznych nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi interwencjami. Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF występowały istotnie częściej u leczonych pertuzumabem, ale wyniki analizy podgrup pacjentów leczonych w ramach CTH antracyklinami (stosowanymi u większości chorych w badaniu), względem chorych leczonych bez antracyklin (schemat z karboplatiną), sugeruje możliwość zmniejszenia ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności ocenianego leczenia w przypadku zastosowania schematu opartego na karboplatinie. Co istotne, u większości pacjentek dotkniętych niewydolnością serca w klasie NYHA III lub IV obserwowano szybkie ustąpienie (ang. *acute recovery*) objawów. Wyniki badania APHINITY potwierdziły zatem istotną korzyść kliniczną skojarzenia pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym, za który odpowiadała przede wszystkim poprawa skuteczności leczenia chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Mocną stroną badania APHINITY jest duża liczebność próby – przy około 2400 chorych w każdej z analizowanych grup, badanie miało wystarczającą moc by wykazać różnice w efektywności rozpatrywanych schematów leczenia, na tyle, istotność statystyczną poprawy OS i IDFS wykazano także w podgrupie pN+. Ponadto analiza końcowa badania została wykonana w bardzo długim okresie obserwacji, obejmujący ponad 10-letni okres po zakończeniu leczenia adjuwantowego, co pozwoliło na uzyskanie wysoce wiarygodnych i precyzyjnych oszacowań korzyści, jak i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Drugim z włączonych do analizy klinicznej, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badań RCT, było badanie PEONY, oceniające chore na HER2-dodatniego, nieprzerzutowego raka piersi w populacji pacjentek z Azji. Podobnie jak w badaniu APHINITY, do próby PEONY włączano chore niezależnie od statusu węzłów chłonnych, a pacjentki z cechą N+ (cN+) stanowiły dużą podgrupę, obejmującą prawie 80% całej

populacji badania. W badaniu PEONY leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, zastosowane w schemacie neoadjuwant-postneoadjuwant, istotnie statystycznie poprawiało przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS), jak i przeżycie wolne od choroby po leczeniu chirurgicznym (DFS) względem terapii bez pertuzumabu, zarówno w populacji ogólnej badania, jak również u chorych z cN+. W ocenie przeżycia całkowitego, przeprowadzonej tylko w populacji ITT badania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite. Jednak zaobserwowano trend wskazujący na liczbową korzyść z dodania pertuzumabu (dwukrotnie mniejsza częstość zgonów niż w grupie kontrolnej), w okresie obserwacji prawie o połowę krótszym (mediana: 5,2 roku) i próbie wielokrotnie mniejszej (N = 329) niż w APHINITY. W ocenie bezpieczeństwa częściej u leczonych pertuzumabem notowano biegunkę i zakażenia górnych dróg oddechowych, bez zwiększenia ryzyka zdarzeń ciężkich. Zdarzenia sercowe, pomimo stosowania chemioterapii opartej na antracyklinach w całej populacji badania, występowały rzadko. Nie stwierdzono pierwotnych zdarzeń sercowych, ani wtórnych zdarzeń sercowych, a zdarzenia związane ze znacznym spadkiem LVEF obserwowano u 2 pacjentek w każdej z grup. Z perspektywy oceny efektywności klinicznej wnioskowanego leczenia adjuwantowego względem aktualnej praktyki istotnym ograniczeniem wiarygodności zewnętrznej badania PEONY jest moment zbyt wczesny moment randomizacji – przed leczeniem neoadjuwantowym, wobec czego oszacowany w tym badaniu efekt terapii wynika z różnicy pomiędzy grupami badania zarówno w fazie leczenia przedoperacyjnego, jak i po operacji – co nie jest w pełni zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym. Niemniej, wobec braku badania z randomizacją oceniającego pertuzumab do trastuzumabu wyłącznie w fazie adjuwantu, u chorych po wcześniejszym, jednolitym leczeniu neoadjuwantowym, wyniki próby PEONY stanowią istotne uzupełnienie i wsparcie wniosków z kluczowego dla prezentowanej analizy klinicznej badania APHINITY – zarówno z uwagi na schemat (rozpoczęcie leczenia od neoadjuwantu), jak i poszerzenie populacji o chore na raka pierwotnie nieoperacyjnego, w tym – zapalnego (które, z uwagi na brak możliwości pierwotnego leczenia chirurgicznego, nie mogłyby zostać włączone do badania APHINITY).

Dodatkowo wnioski o akceptowalnym bezpieczeństwie rocznej terapii okołoperacyjnej (w tym adjuwantu) z udziałem pertuzumabu i trastuzumabu, pochodzące z badań z randomizacją, zostały wsparte wynikami długofalowego, prospektywnego badania klinicznego BERENICE, w którym w pierwszej kolejności oceniano bezpieczeństwo kardiologiczne analizowanej interwencji. W ponad 5-letniej obserwacji nie zidentyfikowano we wspomnianym badaniu nowych sygnałów ryzyka zdrowotnego. Toksyczność kardiologiczną oceniono jako „niską”, przy czym należy mieć na uwadze, że w obu kohortach badania BERENICE stosowano antracykliny (zarówno w dawkach „zagęszczonych” – ddAC, jak i w schemacie

standardowym – FEC). W sekwencji z antracyklinami, w badaniu BERENICE, częstość niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV u leczonych pertuzumabem z trastuzumabem wyniosła ogółem – tj. w całym okresie leczenia i obserwacji – 1,3%, przy czym 7 na 8 przypadków objawowej niewydolności serca (NYHA II-IV) ustąpiło. Alternatywą wobec schematów opartych na antracyklinach, stosowaną obecnie w leczeniu okołooperacyjnym w skojarzeniu z terapią anty-HER2, są schematy z karboplatiną i taksanem, charakteryzujące się niższym ryzykiem kardiotoxyczności. W badaniu APHINITY, w którym schemat oparty na antracyklinach w leczeniu okołooperacyjnym otrzymało ponad 3/4 populacji, niewydolność serca w klasie III/IV NYHA zaobserwowano – w obserwacji 6,2-letniej – u 0,7% chorych leczonych pertuzumabem. W analizie wieloczynnikowej tego badania zastosowanie schematu CTH bez antracyklin istotnie zmniejszało ryzyko zdarzeń sercowych u chorych leczonych adjuwantowo trastuzumabem, niezależnie od obecności pertuzumabu (*de Azambuja 2023*). Wyniki badania BERENICE wspierają także wnioski o dodatkowej korzyści wynikającej z dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem w populacji chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu neoadjuwantowemu z udziałem leków anty-HER2. Pięcioletnie przeżycie bez progresji lub wznowy nowotworu (EFS) w badaniu BERENICE wśród pacjentek z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cN+), oszacowano na 89% po 5 latach od rozpoczęcia leczenia. Wynikiem ten jest porównywalny do 5-letniego EFS uzyskanego w RCT PEONY w populacji ITT (84,8%, względem 73,7% u pacjentek leczonych bez pertuzumabu), przy czym jedynie w badaniu PEONY w definicji EFS uwzględniono wystąpienie drugiego nowotworu złośliwego, innego niż rak piersi.

Wyniki uzyskane w kontrolowanych warunkach badań klinicznych są spójne z rezultatami leczenia okołooperacyjnego (w tym adjuwantowego) obserwowanymi w rzeczywistej praktyce klinicznej. W wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu kohortowym z dopasowaną grupą kontrolną NeoPearl, prowadzonym w rzeczywistej praktyce kraju Unii Europejskiej (Włochy) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność ocenianej terapii, w porównaniu do leczenia bez pertuzumabu w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą (EFS). W tej populacji „rzeczywistej”, uwzględniającej także pacjentki starsze i ze współchorobowością, w kohorcie z terapią zawierającą dodatkowo pertuzumab istotnie częściej występowały niepożądane zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia. Częstość poważnych zdarzeń kardiologicznych była w obu grupach niska, niemniej dwukrotnie częstsza w przypadku zastosowania pertuzumabu (3,6% vs 1,5%; różnica nieistotna statystycznie), przy względnie rzadkim stosowaniu w tej grupie antracyklin. Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie NeoPearl nie było badaniem z losową alokacją do grup, a częstszy wybór schematu bez antracyklin w kohorcie chorych leczonych pertuzumabem przez lekarza prowadzącego mógł wynikać z określonych schorzeń lub stanów

współistniejących, które same w sobie mogły przyczyniać się do zwiększonego ryzyka zdarzeń kardiologicznych. Za obserwowane zwiększenie częstości zdarzeń kardiologicznych w grupie leczonej pertuzumabem może wobec tego, przynajmniej częściowo, odpowiadać błąd systematyczny w selekcji pacjentów do grup (ang. *selection bias*). Jednocześnie w obu grupach badania obserwowano porównywalną częstość przypadków istotnego obniżenia LVEF i objawowych dysfunkcji lewokomorowych – co również jest spójne z wynikami oceny bezpieczeństwa w badaniu APHINITY.

We wszystkich badaniach włączonych do opisanego wyżej przeglądu systematycznego leczenie pertuzumabem z trastuzumabem realizowano przy użyciu produktów jednoskładnikowych, tj. pertuzumabu IV i trastuzumabu IV. W żadnym z nich nie zastosowano, będącej również przedmiotem wniosku, formy złożonej do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC), co wynikało ze znacznie późniejszego opracowania postaci podskórnej. Z uwagi na wspomniane ograniczenie przeprowadzono przegląd uzupełniający, w którym systematycznie zebrano wiarygodne badania, bezpośrednio porównujące wyniki stosowania formuacji SC-FDC do rezultatów leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi (pertuzumab IV oraz trastuzumab IV lub SC), w leczeniu adjuwantowym wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Metodyka przeglądu uzupełniającego była spójna z analizą główną, z wyjątkiem modyfikacji kryteriów PI-COS. W związku z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji AOTMiT (*RP 113/2025*) i objęciu produktu Phesgo® refundacją w leczeniu neoadjuwantowym oraz raka przerzutowego (październik 2025; *MZ 18/12/2025*), zakres przeglądu uzupełniającego zawężono do populacji z rakiem wczesnym w terapii adjuwantowej (w tym postneoadjuwantowej). Do przeglądu uzupełniającego włączono dwa badania kliniczne z randomizacją – FeDeriCa i PHranceSCa. Z uwagi na odmienny zakres celów i punktów końcowych ocenionych we włączonych badaniach, 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-PT w skojarzeniu z chemioterapią (na podstawie wyników badania FeDeriCa – ocena w fazie neoadjuwantowej), 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 adjuwantowej okołooperacyjnego leczenia systemowego). Analiza przeprowadzona 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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). Wnioski z analizy farmakokinetycznej zostały wsparte w badaniu FeDeriCa analizą skuteczności, na podstawie porównania prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (tpCR). W populacji ITT nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PT i IV-P+T w prawdopodobieństwie uzyskania tpCR; 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 długoterminowej analizie skuteczności w badaniu FeDeriCa, przeprowadzonej po 3 latach od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę (mediana okresu obserwacji powyżej 51 miesięcy), grupy leczone SC-FDC-PT i IV-P+T były zbliżone pod względem przeżycia bez choroby 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 neoadjuwantowego (badanie FeDeriCa), jak i leczenia adjuwantowego (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 PHranceSCa (leczenie adjuwantowe) potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka reakcji związanych z podaniem w okresach leczenia SC-FDC-PT względem cykli, w których stosowano IV-P+T, w szczególności – miejscowych reakcji związanych z podaniem. 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. Ponadto odnotowane zwiększenie częstości miejscowych reakcji związanych z podaniem (w przypadku postaci SC) nie wpływało 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 anty-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PT i IV-P+T) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,51; 90,15) pacjentek wskazało SC-FDC-PT jako preferowaną formę terapii anty-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-PT do kontynuacji terapii adjuwantowej (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-PT względem IV-P+T (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 wskazywały na znaczące uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego, skutkujące ograniczeniem ryzyka błędów w podawaniu leków, zwiększeniem elastyczności i możliwości optymalizowania przebiegu terapii anty-HER2 w ośrodku oraz zmniejszeniem obciążenia personelu medycznego.

Znaczące ograniczenie dostępnych danych stanowi brak randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, u których uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym anty-HER2. Główne, wieloletnie badanie kliniczne APHINITY zostało rozpoczęte w czasie, gdy leczenie neoadjuwantowe nie stanowiło jeszcze zalecanego, powszechnego postępowania u chorych z rakiem pierwotnie operacyjnym – zgodnie z obowiązującymi wówczas zaleceniami pierwotnym leczeniem w populacji badania było leczenie chirurgiczne, co uniemożliwia wyodrębnienie grupy chorych odpowiadających na leczenie systemowe w drodze patologicznej oceny guza po leczeniu. Z uwagi na długi okres obserwacji i dużą populację konieczną do oceny skuteczności adjuwantowej terapii chorych na wczesnego raka piersi z odpowiednią mocą statystyczną oraz istniejące potrzeby medyczne w populacji z wysokim ryzykiem wznowy nie rozpoczynano kolejnego, odrębnego badania z randomizacją dla wspomnianego wskazania. Zamiast tego wyniki badania APHINITY zostały uogólnione także na sytuacje, w których leczenie systemowe jest rozpoczynane przed zabiegiem chirurgicznym. Takie wnioskowanie uznały za zasadne zarówno urzędy rejestracji leków, wydając na podstawie APHINITY pozytywne decyzje dla rocznej terapii okołoperacyjnej z udziałem pertuzumabu, w ramach pełnego schematu leczenia raka piersi, niezależne od czasu leczenia chirurgicznego (*ChPL Perjeta*, *ChPL Phesgo*, *FDA Perjeta*, *FDA Phesgo*), jak i renomowane towarzystwa naukowe, rekomendujące na podstawie wyników tego badania pooperacyjną kontynuację pertuzumabu u chorych z tpCR po podwójnej blokadzie HER2 w neoadjuwancie w przypadku wyjściowej cechy N+ (por. przegląd wytycznych klinicznych w *APD Perjeta/Phesgo*

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

2026). Potwierdzenie możliwości takiego wnioskowania stanowią także pozytywne wyniki RCT PEONY, w którym roczne leczenie anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem (+CTH) wykazało zdecydowaną przewagę nad samym trastuzumabem (+CTH) w przypadku schematu leczenia okołooperacyjnego neoadjuwant-postneoadjuwant.

W wyszukiwaniu badań wtórnych nie zidentyfikowano opublikowanego przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla problemu decyzyjnego odpowiadającego PICOS przyjętemu w analizie własnej, odpowiednio do populacji i interwencji zdefiniowanych w oparciu o zakres przedmiotowego wniosku o refundację. Autorzy opublikowanych przeglądów systematycznych odnotowują dodatkową korzyść z leczenia skojarzonego pertuzumabem z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym (lub okołooperacyjnym ogółem) w wybranych grupach chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, pomimo zwiększonego ryzyka toksyczności. Grupy chorych, które mogą odnieść największe korzyści z zastosowania podwójnej blokady HER2 pertuzumabem to według autorów najbardziej aktualnego przeglądu (*Giffoni de Mello Morais Mata 2023*) pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych oraz chore z ujemnym statusem receptora estrogenowego. Interpretując wyniki i wnioski opublikowanych dotychczas przeglądów systematycznych należy mieć na uwadze ograniczoną aktualność i zakres uwzględnionych w nich danych odnoszących się do leczenia adjuwantowego – wnioski najczęściej były wyprowadzane na podstawie także badań oceniających wyłącznie leczenie neoadjuwantowe jak również badań oceniających inne leki anty-HER2 stosowane jednocześnie lub po trastuzumabie (lapatynib, neratynib). W żadnym z przeglądów nie uwzględniono końcowych wyników badania APHINITY z końcową analizą przeżycia całkowitego (na podstawie dojrzałych danych), ani nie poszukiwano w sposób systematyczny danych dla subpopulacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Wśród publikacji włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana selekcji w wyszukiwaniu własnym, co potwierdza odpowiednią czułość zastosowanych strategii wyszukiwania. Dodatkowo w analizie własnej, poza bardziej aktualnymi wynikami badań RCT APHINITY i PEONY, uwzględniono dwa badania bez randomizacji, dostarczające dodatkowych danych o efektywności klinicznej (BERENICE) i praktycznej (NeoPearl) leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu w co najmniej 5-letnim okresie obserwacji. Analiza własna jest więc, w porównaniu z dostępnymi przeglądami opublikowanymi, przeglądem systematycznym o większej aktualności i szerszym zakresie dowodów naukowych, a także jest jedynym dostępnym przeglądem systematycznym ukierunkowanym na ocenę efektywności analizowanej terapii w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu pod względem stanu węzłów chłonnych, stanowiącego jeden z najistotniejszych czynników rokowniczych.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami towarzystw naukowych (patrz: *APD Perjeta/Phesgo 2026*), obecnie większość pacjentek z wyjściowo stwierdzoną cechą cN+, rozpoczyna leczenie wczesnego raka piersi od systemowej terapii neoadjuwantowej. Nieuzyskanie tpCR na takie leczenie stanowi czynnik podwyższonego ryzyka wznowy i wskazanie do zastosowania w leczeniu adjuwantowym koniugatu przeciwciało-lek trastuzumab-emtanzyna, objętego refundacją. Pacjentki, u których po leczeniu neoadjuwantowym uzyskano tpCR mają ogółem lepsze rokowanie i w przypadku większości z nich pooperacyjne kontynuowanie leczenia anty-HER2 wyłącznie trastuzumabem jest uważane za wystarczające. Niemniej, jak wskazują wyniki aktualnych obserwacji, chore z wyjściowo większym zaawansowaniem nowotworu z uwagi na wyjściową obecność zajętego węzła chłonnego (jednego lub większej ich liczby; cN+) stanowią podgrupę nadal obciążoną podwyższonym ryzykiem wznowy. W opublikowanej analizie współczesnej kohorty chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy, leczonych neoadjuwantowo chemioterapią z trastuzumabem i pertuzumabem, a następnie, po stwierdzeniu tpCR, wyłącznie trastuzumabem w adjuwancie, w rzeczywistej praktyce w USA widoczna była wyraźna, liczbowa różnica pomiędzy grupami cN+ i cN- w inwazyjnym ryzyku wznowy. W grupie cN- z tpCR wysoki, 96-procentowy wskaźnik IDFS obserwowany po 2 latach od leczenia chirurgicznego utrzymywał się w kolejnych latach obserwacji (po 4 latach obserwacji nadal wynosił 96%). W grupie z cN+, pomimo uzyskania tpCR, wskaźnik IDFS corocznie malał, od 92,4% po 2 latach, do 86,2% po 4 latach od zabiegu chirurgicznego, a 70% wznów stanowiły wznowy uogólnione (*O'Shaughnessy 2021b*).

W świetle przytoczonych wyżej danych, docelowa grupa chorych na wczesnego raka piersi, obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wznowy z uwagi na zajęcie węzłów chłonnych, wymaga intensywnego, pooperacyjnego leczenia anty-HER2 także w przypadku uzyskania tpCR na leczenie neoadjuwantowe. Oferowany obecnie w programie lekowym krótki (3-6 cykli) kurs leczenia podwójną blokadą anty-HER2 nie jest w przypadku tej grupy chorych wystarczający, ponadto nawet takie leczenie nie jest obecnie dostępne w przypadku chorych z cN+ i guzem mniejszym niż 2 cm lub pacjentek, u których pierwotnym leczeniem wczesnego raka piersi było leczenie chirurgiczne (brak możliwości oceny odpowiedzi guza na leczenie). Niezaspokojone potrzeby medyczne wskazanych grup pacjentek, składających się na populację wnioskowanego programu, stanowią zatem konieczną do wypełnienia lukę w aktualnym programie lekowym, w zakresie leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Rozszerzenie refundacji pertuzumabu z trastuzumabem, zarówno w postaci dożyłnej, jak i wygodniejszej w stosowaniu formie SC-FDC, pozwoli onkologom na realizowanie leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w pełni zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego (w tym z wytycznymi NCCN zaadaptowanymi dla Polski; *NCCN-PL 2025*), prowadząc do uniknięcia wznowy po leczeniu chirurgicznym i całkowite

wyzdrowienie u większej liczby chorych. Mając na uwadze szczególnie młody wiek kobiet zapadających na raka piersi HER2-dodatniego (pacjentki poniżej 50 lat stanowiły około połowy populacji każdego badania włączonych do analizy), poza oczywistą korzyścią dla samych chorych, wnioskowane leczenie będzie związane także z korzyściami dla społeczeństwa, wynikającymi z możliwości pełnego powrotu przez wyleczone pacjentki do życia społecznego i zawodowego.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

15 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono żadnego, spełniającego przyjęte kryteria włączenia, badania z randomizacją oceniającego skuteczność dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Populacje z N+ stanowiły wyłącznie podgrupy włączonych badań, w zakresie wybranych punktów końcowych skuteczności. Należy przy tym zaznaczyć, że pacjentki z N+ stanowiły większość w populacji ITT każdego z włączonych badań: od 58% w populacji badania NeoPearl (po dopasowaniu kohort) do 76% w badaniu PEONY (63% w największym badaniu APHINITY).
- W żadnym z włączonych badań nie były dostępne wyniki oceny bezpieczeństwa w poszukiwanej populacji z N+, niemniej stan węzłów chłonnych nie powinien wpływać na ryzyko zdarzeń niepożądanych.
- Nie odnaleziono żadnego, spełniającego przyjęte kryteria włączenia, badania z randomizacją oceniającego skuteczność dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego trastuzumabem u chorych z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, u których uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym anty-HER2. Badanie takie nie zostało przeprowadzone, ponieważ w czasie, gdy rozpoczynano RCT APHINITY, zaplanowane jako badanie wieloletnie, leczenie neoadjuwantowe nie stanowiło jeszcze zalecanego, powszechnego postępowania u chorych z rakiem pierwotnie operacyjnym. Renomowane towarzystwa naukowe opracowujące wytyczne kliniczne, w tym ESMO, NCCN i grupa polskich ekspertów, która zaadaptowała wytyczne NCCN dla Polski⁴, rekomendują stosowanie wnioskowanej interwencji we wspomnianej populacji na podstawie wyników badania APHINITY. Ponadto w analizie uwzględniono RCT PEONY, którego wyniki dodatkowo wspierają stosowanie leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu po wcześniejszym neoadjuwancie.
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono wyniki oceny skuteczności wnioskowanej terapii w subpopulacjach pacjentek z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. W badaniach, w których leczenie rozpoczynano od neoadjuwantu nie podano jednak wyników dla jednej z podgrup wnioskowanej populacji – z N+ oraz tpCR po leczeniu

⁴ patrz: przegląd wytycznych klinicznych w APD (APD Perjeta/Phesgo 2026)

neoadjuwantowym, co ogranicza wiarygodność zewnętrzną prezentowanej analizy. Ogółem w przeglądzie wykazano jednak spójną korzyść w całej populacji chorych z N+. Proponowane w programie zawężenie podgrupy chorych z N+ po neoadjuwancie do pacjentek z tpCR wynika z dostępności dla chorych bez tpCR (inwazyjna choroba resztkowa) leczenia adjuwantowego trastuzumabem emtanzyną – terapii zarejestrowanej i rekomendowanej w wytycznych klinicznych dla populacji bez tpCR. Kontynuacja pertuzumabu po leczeniu operacyjnym u chorych z tpCR jest spójna z obecnymi zaleceniami polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

- Z uwagi na znaczącą heterogeniczność (różnice w schematach leczenia wczesnego raka piersi oraz okresów obserwacji) nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy włączonych badań RCT. Jednocześnie różnice pomiędzy badaniami APHINITY i PEONY odpowiadają heterogeniczności wnioskowanej populacji, w której część pacjentek będzie otrzymywała całość systemowego leczenia okołoperacyjnego po zabiegu chirurgicznym (tak jak w badaniu APHINITY), a druga wnioskowana grupa chorych – w podziale na etap neoadjuwantu i adjuwantu (jak w badaniu PEONY oraz uwzględnionych również w analizie badaniach bez randomizacji).
- Pomimo włączenia do przeglądu badań o względnie długim okresie obserwacji (mediana co najmniej 5 lat), tylko w badaniu APHINITY uzyskano moc odpowiednią do statystycznego potwierdzenia korzyści z dodania pertuzumabu do leczenia adjuwantowego w wydłużeniu OS. Wynikało to zarówno z około dwukrotnie dłuższego okresu obserwacji w RCT APHINITY względem pozostałych badań z grupą kontrolną (mediana okresu obserwacji odpowiednio 11,3 roku vs 5,2 roku w PEONY i 5,0 lat w NeoPearl), jak i znacznie większej liczebności całej próby (odpowiednio 4804 vs 329 i 166) oraz podgrupy z N+ (odpowiednio 3005 vs 248 i 96). Odpowiednio do wspomnianych różnic, liczba zgonów w momencie ostatniej dostępnej analizy OS w badaniu APHINITY była wielokrotnie wyższa, w porównaniu z analizowaną w badaniu PEONY (odpowiednio 452 vs 23 w populacjach ITT; ocena w podgrupie N+ wyłącznie w APHINITY – 357 zgonów); w badaniu NeoPearl nie podano liczby zgonów, informując wyłącznie, że była ona „niska”. Interpretując wyniki oceny OS należy zatem mieć na uwadze, że wyłącznie w badaniu APHINITY uzyskano moc statystyczną odpowiednią do ostatecznej oceny tego punktu końcowego.

Ograniczenia włączonych badań

Badanie APHINITY:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Ze względu na zmiany w protokole badania APHINITY, w różnych okresach badania dozwolone były inne formy hormonoterapii guzów z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, co w połączeniu ze zmianą kryteriów włączenia pacjentek mogło mieć wpływ na wyniki leczenia chorych leczonych według różnych wersji protokołu. Podano jednak oddzielne analizy dla pacjentek rekrutowanych zgodnie z innymi wersjami protokołu (ale tylko względem zmian w protokole dotyczących zmian kryteriów włączenia pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych), a wersja protokołu obowiązująca w momencie rekrutacji pacjentki była uwzględniona jako czynnik stratyfikacji w procesie randomizacji, co częściowo niweluje powyższe ograniczenie; zaznaczyć należy, że zmiana protokołu dotycząca kryteriów włączenia nie wpływała na wyniki w podgrupie chorych z zajętymi węzłami chłonnymi.
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schematy FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) lub FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), zastosowane w części populacji badania, nie należą do schematów obecnie zalecanych (*Jassem 2020*). Ze względu na dodatkową toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; *Jassem 2020*), częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu APHINITY może być wyższa niż spodziewana w przypadku stosowania aktualnie rekomendowanych schematów chemioterapii. W badaniu stosowano jednak również (u pozostałych pacjentek) wolny od antracyklin i obecnie rekomendowany schemat obejmujący karboplatinę i docetaksel.
- Część wyników liczbowych przedstawionych w ramach analizy pochodzi z rejestru www.clinicaltrials.gov oraz dokumentu *EPAR 2018*, a nie z recenzowanych publikacji pełnotekstowych, w tym odnośnie do jakości życia czy odsetków chorych z 6-, 8- i 10-letnimi przeżyciami w obrębie poszczególnych punktów końcowych;
- Przy ocenie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych autorzy badania APHINITY zaznaczyli, że populacja objęta badaniami klinicznymi jest na ogół wysoce wyselekcjonowana, młodsza i zdrowsza niż pacjentki leczone w warunkach rzeczywistych, a rygorystyczne monitorowanie pracy serca prowadzone w ramach próby klinicznej może nie zawsze odzwierciedlać jakość opieki, jaką chore są objęte standardowo.

Badanie PEONY:

- Badanie PEONY zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentek z regionu Azji i Pacyfiku, co może być ograniczeniem przy ekstrapolacji wyników na inne grupy etniczne (choć, jak

zaznaczyli autorzy, wyniki fazy neoadjuwantowej są spójne z globalnym badaniem [ocena neo-adjuwantu] NeoSphere).

- Populację docelową analizy stanowiły chore na inwazyjnego raka piersi HER2-dodatniego, we wczesnym stadium, z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (cN+) z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR (ypT0/is N0)) – w przypadku chorych z zastosowanym systemowym leczeniem przedoperacyjnym (terapia neoadjuwantowa). W badaniu PEONY chore otrzymywały leczenie neoadjuwantowe, na obecność przerzutów do węzłów chłonnych nie stanowiła kryterium kwalifikacji do badania. Poszukiwana populacja cN+ stanowi jedynie jedną z podgrup, wyróżnioną na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonej populacji (nie stanowiła czynnika stratyfikacyjnego) i dostępne są dla niej tylko wyniki oceny EFS i DFS; dla OS nie wyróżniono wyników w podgrupie cN+.
- W badaniu PEONY randomizację przeprowadzano w momencie włączenia do badania, czyli przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. Pacjentki pozostały w przydzielonych na tym etapie grupach przez cały okres badania, a więc w momencie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego po zabiegu operacyjnym część chorych nie uzyskała tpCR – pomiędzy grupami P+T+CTH i PBO+T+CTH były widoczne istotne różnice w odsetku chorych uzyskujących taką odpowiedź (39,3% vs 21,8%). W momencie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego rokowanie było już więc zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami, a różnice te mogły wpłynąć na uzyskiwane dalej wyniki – ogółem wyniki porównania grup w badaniu PEONY wynikają z dodania pertuzumabu zarówno w etapie leczenia adjuwantowego (stanowiącego przedmiot wniosku), jak i neoadjuwantowego (w którym pertuzumab jest już objęty refundacją w części populacji wnioskowanej).
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schemat FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), zastosowany w całej populacji badania w ramach leczenia adjuwantowego, nie należy do schematów obecnie zalecanych (*Jassem 2020*). Ze względu na dodatkową toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; *Jassem 2020*), częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu PEONY może być wyższa niż spodziewana w przypadku stosowania aktualnie rekomendowanych schematów chemioterapii.

Badanie BERENICE:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Brak grupy kontrolnej – w badaniu pertuzumab stosowano w obu kohortach (w całej populacji badania), co ogranicza możliwość wyprowadzenia bezpośrednich wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa; wyniki tego badania powinny być interpretowane w kontekście pozostałych danych, uzyskanych z badań o wyższej jakości metodologicznej.
- Dane dla poszukiwanej populacji docelowej z wyjściową cechą cN+ były dostępne w ocenie tylko jednego punktu końcowego – EFS; w ramach subpopulacji z cN+ nie wyróżniono także podgrup według odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (w tym poszukiwanej podgrupy pacjentek cN+ – z tpCR).
- Z uwagi na brak randomizacji do kohort, różniących się zastosowanymi schematami CTH (alokacja poprzez wybór lekarza) i brak założeń dotyczących mocy statystycznej, badanie BERENICE nie umożliwia formalnego porównania skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ocenianego leczenia w zależności od zastosowanych schematów CTH. Niemniej takie porównanie pozostaje poza zakresem analizy własnej.
- Z uwagi na odejście od stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z antracyklinami w leczeniu okołoperacyjnym schemat FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), zastosowany w kohorcie B, nie należy do schematów obecnie zalecanych (*Jassem 2020*); niemniej wśród zalecanych pozostaje zastosowany w kohorcie A (ddAC→PXL+P+T) schemat ddAC (*NCCN-PL 2025*); ze względu na dodatkową toksyczność fluorouracylu (przy braku dodatkowej skuteczności; *Jassem 2020*) oszacowania dotyczące bezpieczeństwa w kohorcie B (FEC→DXL+P+T) należy uważać za konserwatywne.

Badanie NeoPearl

- Zaplanowane w badaniu NeoPearl leczenie obejmowało etap leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem z chemioterapią (T+CTH) z lub bez dodanego pertuzumabu (P), następnie operację, po której kontynuowano leczenie adjuwantowe w postaci anty-HER2 zastosowanego neoadjuwantowo, ale od marca 2019 (ramy czasowe badania: marzec 2014 – kwiecień 2021) pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1) – który nie stanowi składowej interwencji ocenianej w analizie własnej; T-DM1 otrzymało 6,6% vs 2,2% odpowiednio w kohortach P+T+CTH i T+CTH (tylko u części chorych bez odpowiedzi tpCR) – nie przedstawiono wyników w populacji z wykluczeniem osób stosujących T-DM1.

- Jednym z głównych punktów końcowych ocenianych w badaniu NeoPearl była całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR), oceniana po leczeniu neoadjuwantowym, której poświęconych była znaczna część analiz prezentowanych w publikacji. Celem analizy własnej, odpowiednio do przedmiotowego wniosku o refundację, jest ocena późniejszego etapu leczenia (leczenia adjuwantowego), w związku z czym nie ekstrahowano wyników oceny tego punktu końcowego.
- W badaniu NeoPearl niewielka liczba zdarzeń zgonów i wynikająca z tego niska moc statystyczna uniemożliwiła autorom wykonanie analizy przeżycia całkowitego. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych.

Ograniczenia przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC:

- Główne wnioski z porównawczej oceny postaci SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem względem leczenia pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV lub SC 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 metaanalizie. Moc wykrycia różnic w zakresie poszczególnych punktów końcowych w analizie klinicznej nie została więc zwiększona względem pojedynczego badania, z drugiej strony włączone badania dostarczają dzięki swojemu zróżnicowaniu szerszego zakresu informacji: oceniono liczne punkty końcowe, odnoszące się do skuteczności, bezpieczeństwa terapii w skojarzeniu i bez skojarzenia z CTH, ekspozycji na leki i pozaklinicznych korzyści z nowej drogi podania, zarówno z perspektywy pacjentek jak i personelu medycznego.
- Nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących terapię postacią SC-FDC-PT 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-PT niż dostępny komparator IV-P+T. Jedyne różnice mogą dotyczyć wniosków

z oceny drogi podania – należy przypuszczać, że porównanie SC-FDC-PT 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-PT vs IV-P+T. 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 SC-FDC-PT 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-PT i IV-P+T 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 (blisko 30% próby).
- 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, kwestionariusz EORTC QLQ-C30); 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 tpCR 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).
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, oceniających praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo postaci SC-FDC w leczeniu adjuwantowym. Niemniej, w ocenie poprzedzającej objęcie produktu leczniczego Phesgo® refundacją w leczeniu neoadjuwantowym i raka przerzutowego uwzględniono dwa badania obserwacyjne, przeprowadzone w szerszej (mieszanej) populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi (*Harding 2024, Munzone 2023; ZLC 81/2025*). Pozytywna rekomendacja AOTMiT (*RP 113/2025*) i decyzja MZ (*MZ 18/12/2025*) wskazują na brak istotnych wątpliwości co do wartości stosowania postaci SC-FDC w warunkach rzeczywistych.
- Najbardziej wiarygodne dowody porównywalności postaci SC-FDC do produktów jednoskładnikowych pochodzą z przedoperacyjnego okresu leczenia w badaniu FeDeriCa (I-rzędowe punktu końcowe: tpCR i C_{trough}). Wyniki oceny punktów końcowych takich jak OS i IDFS, obejmujących okres adjuwantu, nie osiągnęły jeszcze odpowiedniej dojrzałości w dostępnym okresie obserwacji, co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej. Niemniej wspomniane dane uznano za wystarczające do rejestracji produktu leczniczego Phesgo®, a IDFS, EFS, DRFI ani OS po 3 latach od zakończenia leczenia okołoperacyjnego przez ostatnią pacjentkę nie wykazują jakichkolwiek trendów w kierunku mniejszej skuteczności postaci SC-FDC.
- Ograniczenia dostępnych danych (badania z randomizacją FeDeriCa i PHranceSCa):
 - 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 uniemożliwiało 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 (tpCR), 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, w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 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-PT versus IV-P+T 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 włączanego 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-PT i IV-P+T lub grup równoległych SC-FDC-PT i IV-P+T 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 odczuwalnych z perspektywy pacjentek korzyści z postaci FDC, niemniej ogranicza możliwość wyprowadzania wniosków porównawczych z dłuższego okresu leczenia w fazie nierandomizowanej.
- Wyniki analizy długoterminowej w badaniu FeDeriCa zostały zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym i rejestrach badań klinicznych. W okresie objętym wyszukiwaniem do analizy własnej nie były dostępne publikacje pełnotekstowe uwzględniające wspomnianą analizę.

16 Wnioski końcowe

Celem okołooperacyjnego leczenia wczesnego (nieprzerzutowego) raka piersi jest minimalizacja ryzyka wznowy nowotworu po leczeniu chirurgicznym, a ostatecznie – całkowite wyleczenie. Rak piersi HER2-dodatni jest podtypem nowotworu piersi o szczególnie agresywnym przebiegu. Przełomem w leczeniu tego typu raka piersi było wprowadzenie do terapii okołooperacyjnej leczenia ukierunkowanego molekularnie. Pertuzumab stanowi istotne rozszerzenie standardowej terapii anty-HER2, wykazując mechanizm działania komplementarny wobec trastuzumabu poprzez wiązanie się z odmienną, drugą domeną zewnątrzkomórkową receptora HER2.

W leczeniu wczesnego raka piersi wyjściowa obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych należy do najważniejszych czynników pogarszających rokowanie. Obecnie w Polsce pacjentki z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych i dużym guzem mogą otrzymać tylko krótki kurs leczenia „podwójną blokadą” anty-HER2 (3-6 cykli) z udziałem pertuzumabu, w ramach terapii neoadjuwantowej. Chore z guzem mniejszym niż 2 cm nie są uprawnione do refundacji pertuzumabu na żadnym etapie leczenia, podobnie jak pacjentki, u których jako pierwotne leczenie zastosowano zabieg chirurgiczny, bez wstępnego leczenia systemowego, a dodatni stan węzła chłonnego stwierdzono dopiero w badaniu patologicznym. W przypadku chorych z N+, u których po leczeniu neoadjuwantowym nie uzyskano całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (brak tpCR, tj. inwazyjna choroba resztkowa) możliwa jest intensyfikacja leczenia systemowego z zastosowaniem, pooperacyjnie, trastuzumabu emtanzyny. Pacjentki z N+ z tpCR, tj. bez choroby resztkowej po neoadjuwancie, są obecnie pozbawione opcji intensyfikacji leczenia pooperacyjnego, mimo danych obserwacyjnych wskazujących, że pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe z udziałem leków anty-HER2 mają one nadal większe ryzyko wznowy, niż pacjentki bez zajętych wyjściowo węzłów chłonnych.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zgromadzono wiarygodne dowody naukowe potwierdzające, że roczne, okołooperacyjne leczenie pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią, które może być realizowane wyłącznie jako adjuwant lub z podziałem na etap przedoperacyjny i adjuwantowy, prowadzi do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od inwazyjnego nowotworu u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wyjściowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych. Ta istotna klinicznie korzyść jest uzyskiwana przy niewielkim, akceptowalnym ryzyku dodatkowej toksyczności i brakiem negatywnego wpływu na jakość życia chorych. W kluczowych badaniach efektywności klinicznej, przeprowadzonych w długoletniej obserwacji, stosowano dożylne formu-
lacje pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) i trastuzumabu, niemniej w przeglądzie uzupełniającym

wykazano, że terapia prowadzona z wykorzystaniem preparatu złożonego do wstrzyknięć podskórnych (produkt leczniczy Phesgo®) jest nie mniej skuteczna i bezpieczna od leczenia skojarzonego jednoskładnikowymi produktami dożylnymi, przy dodatkowych korzyściach dla pacjentek i świadczeniodawców. Korzyści ze stosowania podskórnej, wygodniejszej i szybszej w stosowaniu formy podania pertuzumabu z trastuzumabem, będą zauważalne szczególnie w leczeniu adjuwantowym, obejmującym kilkanaście cykli samej terapii anty-HER2 na ogół podawanych bez skojarzenia z dożylną chemioterapią.

Niezaspokojone potrzeby medyczne grup pacjentek składających się na populację wnioskowanego programu lekowego stanowią konieczną do wypełnienia lukę w aktualnym programie lekowym, w zakresie leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Rozszerzenie refundacji pertuzumabu, obejmujące zarówno postać dożylną, jak i ułatwiającą aplikację formę podskórną, o leczenie adjuwantowe, pozwoli na pełne wdrożenie rekomendowanych schematów leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego. Zapewnienie opieki zgodnej z aktualną wiedzą medyczną istotnie zwiększy odsetek pacjentek osiągających trwałe wyleczenie. Mając na uwadze szczególnie młody wiek kobiet zapadających na HER2-dodatniego raka piersi, poza oczywistą korzyścią dla samych chorych, wnioskowane leczenie będzie związane także z korzyściami dla społeczeństwa, wynikającymi z możliwości pełnego powrotu przez wyleczone pacjentki do życia społecznego i zawodowego.

17 Załączniki

17.1 Uzupełniający przegląd systematyczny dla postaci SC-FDC

17.1.1 Cel i metodyka

Z uwagi na brak pierwotnych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem w postaci preparatu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałych dawkach, w postaci do wstrzyknięć podskórnych (SC-FDC; produkt leczniczy Phesgo®) w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z obecnością przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, przeprowadzono dodatkowy przegląd uzupełniający, aby porównać postać SC-FDC z terapią produktami jednoskładnikowymi. Celem przeglądu jest ocena, czy zastosowanie postaci SC-FDC w leczeniu adjuwantowym charakteryzuje się nie mniejszą skutecznością i bezpieczeństwem niż standardowa terapia skojarzona. Dodatkowo weryfikacji poddano potencjalne korzyści dla pacjentek oraz systemu opieki zdrowotnej, wynikające z szybszej i potencjalnie mniej uciążliwej drogi podania.

Metodyka przeglądu uzupełniającego była spójna z analizą główną, z wyjątkiem modyfikacji kryteriów PICOS. W związku z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji AOTMiT (*RP 113/2025*) i objęciu produktu Phesgo® refundacją w leczeniu neoadjuwantowym oraz raka przerzutowego (październik 2025; *MZ 18/12/2025*), zakres przeglądu uzupełniającego zawężono do populacji z rakiem wczesnym w terapii adjuwantowej (w tym postneoadjuwantowej). Opierając się na możliwości ekstrapolacji danych klinicznych między różnymi formulacjami tych samych substancji czynnych dopuszczono badania bez wyodrębnionej podgrupy z zajęтыми węzłami chłonnymi, a także rozszerzono schemat PICOS o parametry farmakokinetyczne i odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (tpCR) w badaniach nad leczeniem okołooperacyjnym rozpoczynanym przedoperacyjnie. Możliwość wnioskowania z wyników surogatowych umożliwiła także rezygnację z kryterium co najmniej 5-letniego okresu obserwacji. Szczegółowe uzasadnienie przyjętego zakresu oceny przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Perjeta/Phesgo 2026*). Pierwotna strategia wyszukiwania nie zawierała filtrów ograniczających populację pod względem stanu węzłów chłonnych, ani filtrów na oceniane punkty końcowe, wobec czego w analizie dla SC-FDC wykorzystano tę samą wyjściową pulę rekordów (identyczne bazy danych, strategia i data wyszukiwania).

Szczegółowo kryteria PICOS przyjęte w selekcji publikacji do przeglądu badań pierwotnych oceniających SC-FDC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Kryteria PICOS zastosowane w dodatkowym przeglądzie systematycznym badań porównujących terapię pertuzumabem z trastuzumabem realizowaną produktem złożonym (SC-FDC) ze stosowaniem skojarzonym produktów jednoskładnikowych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi - rak HER2-dodatni – udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH) - stadium zaawansowania nowotworu – rak wczesny (stadium I-III, w tym rak miejscowo zaawansowany i zapalny) - przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) co najmniej 50% - sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG	- rak HER2-ujemny lub z niską ekspresją HER2 bez amplifikacji genu HER2 (HER2-low) - niestandardowa ocena podtypu molekularnego raka piersi (inna niż IHC i/lub ISH) - rak nieoperacyjny, w tym nieoperacyjny rak miejscowo zaawansowany (pacjentki w stadium III, niekwalifikowane do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stadium IV) - populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania (z uwzględnieniem chorych na raka przerzutowego) lub podtypu molekularnego albo brak informacji na temat stadium zaawansowania - populacja wyłącznie bez wyjściowo zajętych węzłów chłonnych - populacja po leczeniu neoadjuwantowym wyłącznie z inwazyjną chorobą resztkową (bez odpowiedzi patologicznej)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	- leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem [P] w skojarzeniu z trastuzumabem [T], podawanych w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego [SC-FDC], i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH] - całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego przedoperacyjnie-neoadjuwant i adjuwant łącznie) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie - dawkowanie zgodne z ChPL produktu leczniczego (Phesgo®)* - w leczeniu okołooperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)	- niestandardowa chemioterapia, niezgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej dla chorych z wysokim ryzykiem wznowy: schematy bez platyny lub antracykliny (wyłącznie taksan) albo bez taksanu - brak chemioterapii w leczeniu okołooperacyjnym (tj. przed lub po leczeniu chirurgicznym) lub chemioterapia skrócona - skrócone leczenie anty-HER2 (zaplanowane leczenie anty-HER2 krótsze niż 12 miesięcy/18 podań) - leczenie okołooperacyjne zawierające lek o innym działaniu niż standardowa chemioterapia (np. inny lek anty-HER2 niż ocetian, inhibitor punktów kontrolnych układu odpornościowego, lek antyangiogeny) - inne eksperymentalne terapie okołooperacyjne, w tym strategie deeskalacyjne
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi pertuzumabem [P] w skojarzeniu z trastuzumabem [T], podawanych niezależnie (produkty jednoskładnikowe w skojarzeniu)†, i chemioterapią (jeśli nie była stosowana przed operacją) [CTH]	postępowanie w grupie kontrolnej inne, niż w grupie interwencji (jedyna różnica pomiędzy grupami powinna dotyczyć formulacji i drogi podania pertuzumabu i trastuzumabu)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego przedoperacyjnie-neoadjuwant i adjuwant łącznie) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie • dawkowanie zgodne z ChPL produktów leczniczych zawierających pertuzumab (Perjeta®) i trastuzumab (Herceptin® lub produkty biopodobne zarejestrowane do stosowania w Polsce)* • w leczeniu okołoperacyjnym mogły być również stosowane standardowe leczenie hormonalne i/lub radioterapia (odpowiednio do wskazań)	
	• Skuteczność kliniczna: ○ przeżycie całkowite / śmiertelność • przeżycie wolne od (lub czas do): – choroby (nowotworowej), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem <i>raka in situ</i>) – wznowy (raka piersi), inwazyjnej lub ogółem (tj. z uwzględnieniem <i>raka in situ</i>) – zdarzeń związanych z chorobą (nowotworową) ○ całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) ○ odpowiedź kliniczna (co najmniej częściowa) ○ jakość życia / PROs • Profil farmakokinetyczny (ocena ekspozycji na substancję czynne) • Bezpieczeństwo: ○ zdarzenia niepożądane ○ immunogenność • Ocena drogi podania: korzyści z perspektywy pacjentek, personelu medycznego, świadczeniodawcy lub społeczeństwa Wyniki wstępne (analizy śródkresowe) uwzględniano tylko w przypadku braku wyników analizy głównej danego badania.	• 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/dodatkowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej.
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	• badania kliniczne (eksperymentalne) z odpowiednią grupą kontrolną (z randomizacją i bez randomizacji, w tym pragmatyczne i postmarketingowe) oraz badania obserwacyjne (z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej) i badania obserwacyjne (w tym rejestrowe), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	• badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>) • opisy przypadków • analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane (brak pełnotekstowego artykułu) • opracowania wtórne

* w odniesieniu do badań obserwacyjnych przyjmowano założenie, że dawkowanie leków było zgodne z zaleceniami charakterystyk produktów leczniczych, o ile w publikacji nie zaznaczono inaczej;

† obecnie trastuzumab (jako produkt jednoskładnikowy) jest dopuszczony do stosowania w postaci do wlewów IV lub do wstrzyknięć SC, natomiast pertuzumab (jako produkt jednoskładnikowy) – wyłącznie w postaci do wlewów IV

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

17.1.2 Wyniki wyszukiwania

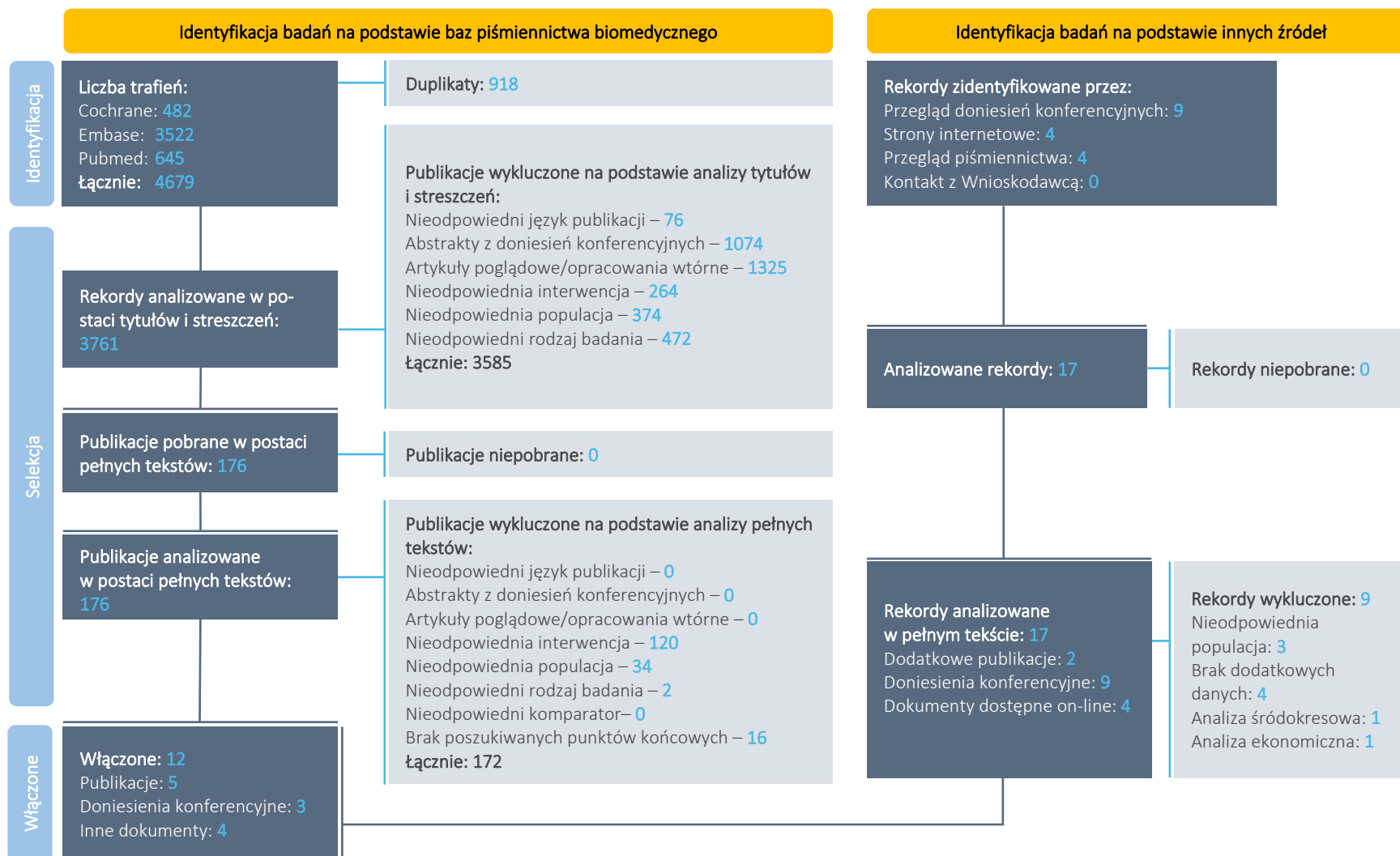
Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prezentowały wyniki 2 pierwotnych badań z randomizacją:

- badanie FeDeriCa: *Tan 2021* (publikacja główna z suplementem i protokołem badania w załączeniu), *Wang 2021* (publikacja dodatkowa), *Im 2021* (poster konferencyjny), *Jackisch 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 2021a* (publikacja główna z suplementami), *O'Shaughnessy 2025* (publikacja z wynikami analizy długoterminowej), *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).

Nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego, spełniającego przyjęte kryteria selekcji.

Szczegółowo proces wyszukiwania uzupełniającego przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberali 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Wykres 4. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.3 Pertuzumab/trastuzumab (SC-FDC) versus pertuzumab + trastuzumab – badania z randomizacją

17.1.3.1 Opis metodyki włączonych badań

Do uzupełniającego 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-PT) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych (IV-P+T): FeDeriCa (*Jackisch 2024, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*) i PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2025, O'Shaughnessy 2023, O'Shaughnessy 2021a, 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, w tym jakość życia (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 terapie SC-FDC-PT i IV-P+T.

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PT lub IV-P+T następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadjuwantowej (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 neoadjuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jako adjuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością

zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+T). Dostępne dane z badania FeDeriCa, uwzględnione w przeglądzie systematycznym, obejmują:

- 1) wyniki analizy głównej, dotyczącej wyłącznie etapu leczenia neoadjuwantowego 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 neoadjuwantowego i adjuwantowego 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-PT i IV-P+T), 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-PT i IV-P+T przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadjuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adjuwantowego anty-HER2: IV-P+T→SC-FDC-PT (grupa A) lub SC-FDC-PT→IV-P+T (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 neoadjuwantowym 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 2021a 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 (mediana okresu obserwacji: 36,3 i 37,1 miesiący, odpowiednio w grupach A i B), z uwzględnieniem dodatkowych, istotnych klinicznie punktów końcowych (*long-term analysis*; data odcięcia: 17 listopada 2022 r.; opisane w publikacji *O'Shaughnessy 2025*, 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-PT jest w 7 cyklu leczenia systemowego (przed 8 dawką leczenia systemowego) nie mniejsze (*non-inferior*) niż w przypadku standardowego podania dożylnego (IV-P+T); 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 neoadjuwantowe; tpCR – *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-PT i IV-P+T). 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-PT (względem IV-P+T) po ukończeniu fazy *cross-over* (ocena kwestionariuszowa, potwierdzona wyborem terapii do kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach terapii adjuwantowej). 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 98. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.

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-PT) 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+T).	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 neoadjuwantu); • <u>skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego [analiza główna]</u>: po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego, 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 (neoadjuwant + leczenie operacyjne + adjuwant), 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: - o SC-FDC-PT : 51,2 mies. - o IV-P+T: 51,4 mies.	• <u>faza porównawcza (<i>cross-over</i>)</u>: 6 cykli [1 cykl = 21 dni] (pierwsze 3 cykle leczenia adjuwantowego – SC-FDC-PT a następnie 3 cykle IV-P+T lub pierwsze 3 cykle leczenia adjuwantowego – IV-P+T a następnie 3 cykle SC-FDC-PT.); • <u>faza kontynuacji leczenia</u>: do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2 (łącznie z leczeniem neoadjuwantowym): – SC-FDC-PT lub IV-P+T, 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 • <u>długookresowa ocena bezpieczeństwa i QoL</u>: okres leczenia + 3 lata obserwacji po zakończeniu leczenia; mediana: - o SC-FDC-PT → IV-P+T: 37,1 (zakres: 7–45) mies. - o IV-P+T → SC-FDC-PT: 36,3 (zakres: 6–44) mies.
Moc statystyczna	<u>Odpowiednia</u>: ≥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 ≥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 (tpCR) i bezpieczeństwa.	<u>Brak założeń dotyczących mocy statystycznej</u>: odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PT względem IV-P+T] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PT, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych, które nie udzieliły odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania co najmniej 140 pacjentek.
Liczebność grup	<u>SC-FDC-PT vs IV-P+T</u>: skuteczność (populacja ITT)[^]: 248 vs 252	<u>Faza <i>cross-over</i></u> SC-FDC-PT → IV-P+T: 80, IV-P+T → SC-FDC-PT: 80;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Badanie	FeDeriCa	PHranceSCa
	farmakokinetyka (populacja <i>per protocol</i> w analizie farmakokinetycznej) ^{^^} : 206 vs 203	łącznie: 160 <u>Faza kontynuacji leczenia:</u> SC-FDC-PT: 137; IV-P+T: 21 <u>Faza kontynuacji leczenia – analiza długoterminowa:</u> SC-FDC-PT: 138; IV-P+T: 21 <u>Ocena z perspektywy personelu medycznego:</u> 960 ^{##}
	bezpieczeństwo (populacja <i>safety</i>) ^{^^^} : 248 vs 252	
Typ analiz	skuteczność: ITT [†] farmakokinetyka: <i>per protocol</i> ^{†‡} bezpieczeństwo: <i>per protocol</i> ^{†‡}	ocena drogi podania: mITT [§] (PPQ, TASQ, HCPQ) QoL (EORTC QLQ-C30): mITT ^{§§} 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-PT lub IV-P+T) + <9 tyg. przerwa przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego 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 wcześniej 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-PT;

‡ zgodnie z wynikiem losowania do grup;

†‡ zgodnie z otrzymanym leczeniem;

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

§§ ocena w populacji ITT, z przeprowadzonym pomiarem wyjściowym i ≥ 1 późniejszym pomiarem QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30;

§§§ 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 przepływ pacjentek w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa przedstawiono poniżej w odrębnych tabelach.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 99. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa.

Etap badania / populacja	FeDeriCa	
	SC-FDC-PT, n (%*)	IV-P+T, 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 neoadjuwantowego:	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 neoadjuwantowego†††^	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 adjuwantowego:	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 adjuwantowe	228 (91,9%)	229 (90,9%)
Przedwczesne wycofanie się z leczenia – ŁACZNIE:	20* (8,1%)	23* (9,1%)
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 neoadjuwantowe	248 (100%*)	252 (100%*)
Przebyte leczenie chirurgiczne	234 (94,4%*)	242 (96,0%*)
Ukończone leczenie adjuwantowe	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%*)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap badania / populacja	FeDeriCa	
	SC-FDC-PT, n (%*)	IV-P+T, 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-PT; 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-PT i IV-P+T. W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej po ukończeniu leczenia adjuwantowego (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 adjuwantowego, a >97% pacjentek z obu grup ukończyło wszystkie etapy badania. Odsetki pacjentek utraconych z obserwacji były zbliżone w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T: odpowiednio 5,2% i 4,8%.

Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa.

Etap badania	Status pacjenta	PHranceSCa	
		IV-P+T →SC-FDC-PT, n (%)	SC-FDC-PT →IV-P+T, n (%)
Analiza główna (O'Shaughnessy 2021a)			
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 2025)			
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-PT (wg preferencji pacjentki)*	70 (87,5%*)	68 (85%*)
	Kontynuacja postacią IV-P+T (wg preferencji pacjentki)*	9 (11,3%*)	12 (15%*)
	Przerwanie leczenia w fazie kontynuacji	1 (1,3%*)††	3 (3,8%*)^^
	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%*)	4 (5,0%*)
Wycofanie zgody na udział w badaniu		2 (2,5%*)	2 (2,5%*)
Zgon		2 (2,5%*)	0 (0%*)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap badania	Status pacjenta	PHranceSCa	
		IV-P+T →SC-FDC-PT, n (%)	SC-FDC-PT →IV-P+T, n (%)
	Nie podano przyczyny („inna”)	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+T→SC-FDC-PT nie rozpoczęła jeszcze leczenia w fazie kontynuacji;

†† przyczyny przerwania leczenia w fazie kontynuacji w ramieniu IV-P+T→SC-FDC-PT: wznowa (n = 1; pacjentka pozostała w obserwacji po zakończeniu leczenia);

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

^^ przyczyny przerwania leczenia w fazie kontynuacji w ramieniu SC-FDC-PT→IV-P+T: wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 1), „inna przyczyna” (n = 2; obie pacjentki pozostały w obserwacji po zakończeniu leczenia);

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

‡ dane z rejestru badań klinicznych (EU-CTR 2018-002153-30);

\$ 1 pacjentka z grupy IV-P+T→SC-FDC-PT przerwała udział w fazie *cross-over* po przyjęciu wszystkich cykli leczenia zaplanowanych w tej fazie (tj. po cyklu 6.), ale nadal była obserwowana (w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia)

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 2021a) 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, pierwszorzędnego 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-PT, a 13,2% – IV-P+T, zgodnie ze swoimi preferencjami, określonymi po ukończeniu fazy *cross-over* (O’Shaughnessy 2025). 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 po 2,5% chorych w ramionach IV-P+T→SC-FDC-PT i SC-FDC-PT→IV-P+T.

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 101. 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 (tpCR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Farmakokinetyka	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od 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 neoadjuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

neoadjuwantowe (tpCR / brak tpCR), 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-PT i IV-P+T 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 wcześniejszym planem.

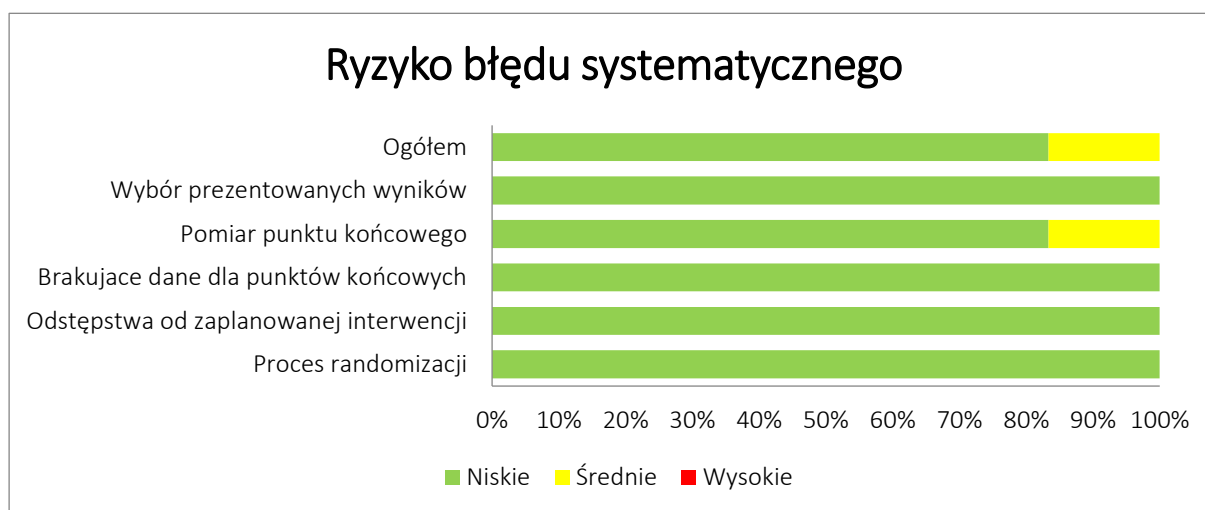
Głównym źródłem potencjalnych wypaczeń w obu badaniach jest brak zaślepienia w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych subiektywnie (ocena drogi podania przez pacjentki i personel medyczny oraz, w pewnym zakresie, bezpieczeństwo). Należy jednak mieć na uwadze, że porównywane terapie zawierają te 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.

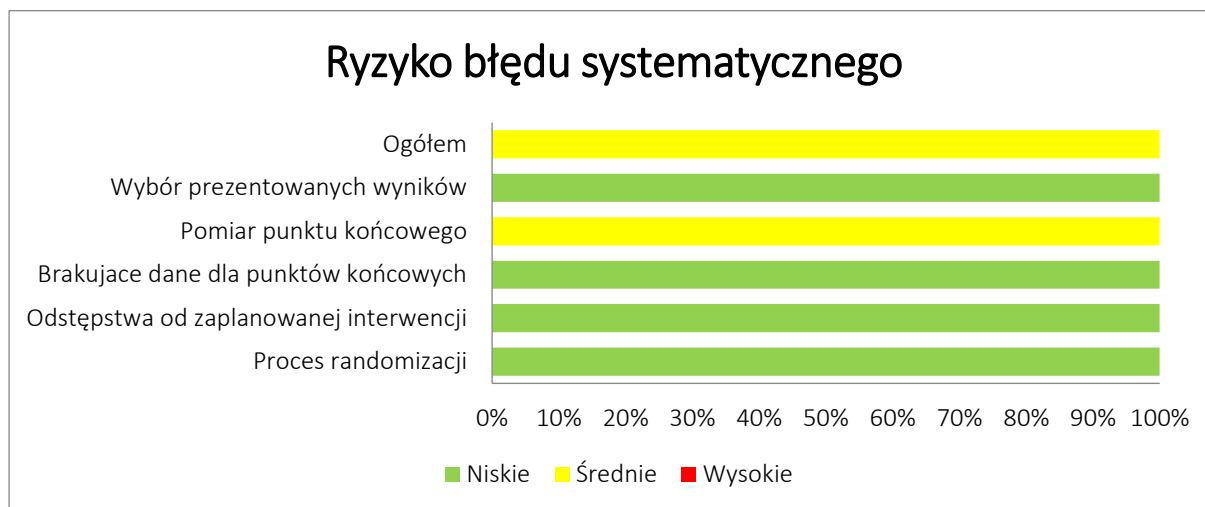
Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu FeDeriCa.



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PHranceSCa.



17.1.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

17.1.3.2.1 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 neoadjuwantowe 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 neoadjuwantowego i leczenia chirurgicznego raka piersi (leczenie w ramach protokołu badania klinicznego obejmowało

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

wyłącznie systemową terapię anty-HER2); opisane różnice zostały odzwierciedlone w kryteriach kwalifikacji.

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

Tabela 102. Kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.

	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 neoadjuwantowym - 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 neoadjuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem[§] oraz chemioterapii neoadjuwantowej^{§§}, a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adjuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego - 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 adjuwantowego w okresie ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego - brak planu podawania chemioterapii adjuwantowej^{###} - 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 układu, 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 neutrofili $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, 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 neoadjuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi - ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układu, 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 neutrofili $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- † status HER2-dodatni (3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 $\geq$ 2) potwierdzony przez centralne laboratorium przed włączeniem do badania, określony na podst. biopsji gruczołu piersiowego, wykonanej przed rozpoczęciem leczenia; w przypadku chorych z guzem 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 2xGGN;
- ^^^ 3+ w IHC i/lub amplifikacja HER2 w ISH, przy stosunku liczby kopii genu HER2 do liczby sygnałów kopii chromosomu 17 $\geq$ 2, ocena lokalna;
- § w leczeniu neoadjuwantowym 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 neoadjuwantowej 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

17.1.3.2.2 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 neoadjuwantowego wszystkie pacjentki w badaniu FeDeriCa otrzymały 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 $\geq$ 4 cykle leczenia anty-HER2, a u 64% z nich uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR) na leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

Tabela 103. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna prób w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.

Parametr		FeDeriCa		PHranceSCa	
		SC-FDC-PT (N = 248)	IV-P+T (N = 252)	IV-P+T→SC-FDC-PT, N = 80	SC-FDC-PT→IV-P+T, 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%)	bd.	bd.
	po menopauzie	130 (52%)	106 (42%)		
	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 zrzakowy	13 (5%)	16 (6%)	8 (10,0%)	4 (5,0%)
	inwazyjny rak brodawkowy	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	FeDeriCa		PHranceSCa	
	SC-FDC-PT (N = 248)	IV-P+T (N = 252)	IV-P+T→SC-FDC-PT, N = 80	SC-FDC-PT→IV-P+T, N = 80
rak śluzowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)
rak apokrynowy	2 (1%)	3 (1%)	0	1 (1,3%)
inne	33 (13%)	34 (13%)	29 (36,3%)	26 (32,5%)
Rodzaj chemioterapii neoadjuwantowej, n (%)	ddAC→paklitaksel:			
	antracykliny + taksany	120 (48%)	120 (48%)	55 (68,8%)
		AC→docetaksel:		53 (66,3%)
		128 (52%)	132 (52%)	
	karboplatyna + taksany	0	0	22 (27,5%)
	wyłącznie taksany	0	0	3 (3,8%)
Liczba cykli pertuzumabu i trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, n (%)	<4	nd.††	5 (6,3%)	10 (12,5%)
	≥4		75 (93,8%)	70 (87,5%)
Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadjuwantowe, n (%)	tpCR	nd.††	52 (65,0%)	50 (62,5%)
	brak tpCR		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 neoadjuwantowego

Biorąc pod uwagę zbalansowanie czynników rokowniczych pomiędzy porównywanymi grupami, w badaniu FeDeriCa grupy SC-FDC-PT i IV-P+T 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 neoadjuwantową 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 neoadjuwantowe nie stanowiły potencjalnych czynników zakłócających porównanie terapii SC-FDC-PT i IV-P+T (obie terapie zostały w fazie *cross-over* badania zastosowane u każdej z pacjentek, a wymienione czynniki nie

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

mogły ulec zmianie przed skrzyżowaniem grup). Pacjentki, które fazę *cross-over* rozpoczynały od leczenia IV-P+T (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adjuwantowe od terapii SC-FDC-PT (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 tpCR po leczeniu neoadjuwantowym był w obu grupach zbliżony (65,0% i 62,5%).

17.1.3.3 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-PT) z terapią prowadzoną z wykorzystaniem dwóch odrębnych produktów leczniczych, przeznaczonych do wlewów dożylnych, podawanych sekwencyjnie (IV-P+T), w ramach leczenia okołoperacyjnego. Pierwsze podanie leków w ramach terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem oraz podanie po przerwie wynoszącej co najmniej 6 tygodni od poprzedniego podania realizowane było w dawkach nasycających: SC-FDC-PT – pertuzumab 1200 mg i trastuzumab 600 mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 15 ml) lub IV-P+T – pertuzumab 840 mg i trastuzumab 8 mg/kg masy ciała. Pozostałe podania realizowano w dawkach podtrzymujących: SC-FDC-PT – pertuzumab 600 mg i trastuzumab 600 mg (w jednym wstrzyknięciu o objętości 10 ml) lub IV-P+T – pertuzumab 420 mg i trastuzumab 6 mg/kg masy ciała. W obu badaniach terapię SC-FDC-PT i IV-P+T 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 rocznej terapii okołoperacyjnej anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, tj.: 4 cykli SC-FDC-PT lub IV-P+T 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-HER2 (kontynuacja terapii przydzielonej losowo, z możliwością przejścia na trastuzumab SC w grupie IV-P+T w krajach, w których podskórna postać trastuzumabu jest rutynowo stosowana). Natomiast protokół badania PHranceSCa nie obejmował leczenia neoadjuwantowego – było ono prowadzone w rutynowej praktyce klinicznej, przy czym do badania włączano tylko te chore, u których neoadjuwantowa terapia anty-HER2, prowadzona w skojarzeniu z CTH,

obejmowała pertuzumab i trastuzumab oraz była realizowana oryginalnymi produktami leczniczymi (Perjeta + Herceptin IV lub Perjeta + Herceptin SC). W ramach badania prowadzony był etap adjuwantowy leczenia systemowego, w pierwszych 6 cyklach przebiegający w sekwencji zgodnej z wynikami randomizacji, tj. IV-P+T w cyklach 1–3, a następnie SC-FDC-PT w cyklach 4–6 (IV-P+T→SC-FDC-PT; grupa A) lub SC-FDC-PT w cyklach 1–3, a następnie IV-P+T w cyklach 4–6 (SC-FDC-PT→IV-P+T; grupa B). Po ukończeniu fazy *cross-over* pacjentki kontynuowały leczenie adjuwantowe anty-HER2 w fazie nierandomizowanej badania, terapią SC-FDC-PT lub IV-P+T, 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 neoadjuwantowe + 6 cykli leczenia adjuwantowego w fazie *cross-over* + kontynuacja leczenia adjuwantowego – 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-PT lub IV-P+T) wynosiła 8 cykli (zakres, odpowiednio, 3–10 i 5–9) w okresie kontynuacji leczenia po fazie *cross-over*. Ogółem, w najdłuższym okresie obserwacji, pełne 18 cykli okołoperacyjnego leczenia anty-HER2 przyjęło 96,9% (155 ze 160) uczestniczek badania; odpowiednio 97,5% (78 z 80) i 96,3% (77 z 80) w grupach A i B.

Terapia wczesnego raka piersi (w tym: zapalnego i miejscowo zaawansowanego) w obu badaniach obejmowała ponadto standardową chemioterapię neoadjuwantową, 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 adjuwantowego 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 104. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.

Etap badania/terapii		FeDeriCa		PHranceSCa
		SC-FDC-PT	IV-P+T	
		<u>Wybór lekarza-badacza (przed randomizacją):</u> ddAC (q2w) x4 → paklitaksel (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 → docetaksel (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m ² , cyklofosfamid: 600 mg/m ² , doce- taksel: 75 mg/m ² →100 mg/m ² †]		
CTH		Standardowe leczenie, poza protokołem badania (decyzja lekarza i pacjentki).		
		<u>Czas trwania CTH:</u> pierwsze 4 cykle (sama CTH) – 8-12 tyg., następnie taksan + leczenie anty-HER2 – 12 tygodni (łącznie: 20–24 tyg.)		
<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 przedopera- cyjne (neoadjuw- ant)		<u>SC-FDC-PT (q3w) x4</u> [produkt złożony (FDC – <i>fixed-dose combination</i>), po- dawany 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]	<u>IV-P+T (q3w) x4</u> [zarejestrowane produkty lecz- nicze, podawane we wlewach dożylnych (IV), w kolejności wg preferencji lekarza-badacza: <u>pertuzumab</u> (Perjeta): 840 mg (dawka nasycająca ^{^^}) → 420 mg (dawki podtrzymu- jące); + <u>trastuzumab</u> (Herceptin): 8 mg/kg (dawka nasyc- jąca ^{^^}) → 6 mg/kg (dawki podtrzymujące)].	Standardowe leczenie pertuzumabem w połą- czeniu z trastuzumabem, poza protokołem bada- nia, z zastosowaniem wyłącznie oryginalnych produktów leczniczych zawierających: pertuzu- mab (Perjeta) i trastuzumab (Herceptin IV lub Herceptin SC); liczba cykli wg decyzji lekarza pro- wadzącego i pacjentki.
	anty- HER2	Obie w/w postaci SC-FDC-PT zawierały również substancję pomocniczą: rekombinowaną ludzką hialuronidazę 2000 jed- nostek/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. ob- servacji + 90 min. wlew H + 360 min. obserwacji (łącznie: 9,5 godz.*); dawki podtrzymujące: 60 min. wlew P + 60 min. obserwacji +	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PT	IV-P+T	
		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 neoadjuwantowego, lecz nie wcześniej niż 14 dni od podania ostatniej dawki.		Standardowe leczenie, poza protokołem badania.
	W okresie do 9 tyg. od podania ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego – kontynuacja leczenia przypisanego w wyniku randomizacji ^{^^^} :		<u>Faza cross-over:</u> w okresie ≤9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego randomizacja do 1 z 2 sekwencji leczenia:
	SC-FDC-PT (q3w) x 14 dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadjuwancie	IV-P+T (q3w) x 14 <u>pertuzumab</u> – dawkowanie i droga podania – takie same, jak w neoadjuwancie; <u>trastuzumab</u> – wlewy IV (dawkowanie jak w neoadjuwancie) 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+T (q3w) → 3 cykle SC-FDC-PT (q3w); 3 cykle SC-FDC-PT (q3w) → 3 cykle IV-P+T (q3w).
Leczenie pooperacyjne (adjuwant)	anty-HER2 (maks. 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z neoadjuwantem)		Dawkowanie: SC-FDC-PT – 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+T – 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). <u>Faza kontynuacji leczenia:</u> pozostałe cykle leczenia adjuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadjuwantowym i fazą <i>cross-over</i>), zgodnie z wyborem pacjentki: SC-FDC-PT lub IV-P+T[#].
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 adjuwantowej terapii anty-HER2 i HT.		Dozwolona, odpowiednio do wskazań.
Inne terapie	Dozwolone terapie: 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 neoadjuwantową 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		Dozwolone terapie: 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Etap badania/terapii	FeDeriCa		PHranceSCa
	SC-FDC-PT	IV-P+T	
	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>Niedozwolone terapie:</u> terapie eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania) – w okresie 28 dni poprzedzających włączenie do badania i w trakcie trwania badania; leki eksperymentalne (inne, niż stanowiące przedmiot badania); inne terapie onkologiczne ukierunkowane molekularnie (np. lapatinib, neratinib); 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).		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. <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: adjuwantowej 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 któregoś 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.

Etap badania/terapii	SC-FDC-PT	FeDeriCa	IV-P+T	PHranceSCa
Obserwacja po zakończeniu leczenia		Tak, ≥3 lata		Tak, ≥3 lata
	(3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę).			(3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki).
* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;				
† eskalacja dawki do 100 mg/m ² – 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 adjuwantowego, 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. <i>re-loading dose</i>), 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 <i>Tan 2021</i> ;				
# 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				

17.1.3.4 Punkty końcowe

Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, pozwalające ocenić długoterminową skuteczność całego leczenia anty-HER2, z uwzględnieniem fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej, oceniono w obu badaniach z randomizacją włączonych do przeglądu (w obu badaniach przeżycie wolne od choroby inwazyjnej [IDFS], czas do wznowy odległej [DRFI] i przeżycie całkowite [OS] oraz przeżycie wolne od 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-PT *versus* IV-P+T 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-PT, a następnie 3 cykle IV-P+T lub odwrotnie).

Dodatkowo w badaniu FeDeriCa oceniono skuteczność analizowanego leczenia anty-HER2 w fazie neoadjuwantowej (całkowita odpowiedź patologiczna [tpCR], odpowiedź kliniczna).

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 neoadjuwantowego (8 cykli, w tym 4 cykle leczenia anty-HER2 – analiza główna i analiza zaktualizowana po 12 miesiącach), adjuwantowego (do 14 cykli) oraz całej terapii (neoadjuwant + adjuwant łącznie), natomiast z badania PHranceSCa – wyniki oceny bezpieczeństwa w okresie leczenia

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

adjuwantowego, prezentowane w podziale na fazę randomizowaną badania (faza *cross-over*: 3 cykle SC-FDC-PT vs 3 cykle IV-P+T) i fazę kontynuacji (pozostałe cykle leczenia adjuwantowego, 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 105. Definicja punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.

Punkt końcowy	Badania	Definicja
Skuteczność		
Ocena po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego		
Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. <i>total 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 węzłów chłonnych, zgodnie z wynikami 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 tpCR w badaniach klinicznych. Wynik w każdej z grup wyrażono jako odsetek pacjentów (95% CI) z odpowiedzią patologiczną spełniającą kryteria tpCR.
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 neoadjuwantowego, 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 (z uwzględnieniem fazy adjuwantowej)		
Przeżycie wolne od choroby 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
 chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
 z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Badania	Definicja
		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. • <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 wolne od 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: neoadjuwant, adjuwant, 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.

Punkt końcowy	Badania	Definicja
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 eksploracyjną analizę potencjalnego wpływu występowania przeciwciał na farmakokinetkę (C_{trough} w 7 cyklu), skuteczność (tpCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem) stosowania ocenianej interwencji.
Badanie PhranceSCa: adjuwant		
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, neutropenię i gorączkę neutropeniczną, zdarzenia płucne mogące występować jako ARRs oraz zdarzenia związane z ciążą 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. Pierwszorzędowym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PT stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+T. Wynik w każdej z grup wyrażono jako średnią (SD) i średnią geometryczną – GM (współczynnik zmienności – %CV).
Minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	Stężenie trastuzumabu mierzone w surowicy w cyklu 7 – przed podaniem dawki leku w cyklu 8. Drugorzędowym celem badania było wykazanie, że w grupie SC-FDC-PT stężenie to jest co najmniej równoważne stężeniu osiąganemu w grupie IV-P+T. 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 (adjuwant)		
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-PT, w stosunku do grupy IV-P+T z 90% CI.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Badania	Definicja
Minimalne stężenie pertuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8)	FeDeriCa (eksploracyjny, farmakokinetyczny punkt końcowy badania)	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-PT, w stosunku do grupy IV-P+T z 90% CI.
Ocena drogi podania terapii anty-HER2		
Ocena drogi podania przez pacjentki		
Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (kwestionariusz PPQ – <i>Patient Preference Questionnaire</i>)	PHranceSCa (I-rzędowy punkt końcowy badania)	- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania PHranceSCa był odsetek chorych wskazujących SC-FDC-PT 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 adjuwantowego).
Wybór terapii do kontynuacji leczenia	PHranceSCa	Odsetek chorych, które wybrały SC-FDC-PT lub IV-P+T do kontynuacji leczenia adjuwantowego po zakończeniu leczenia w fazie <i>cross-over</i> stanowił behawioralny wskaźnik preferencji wobec danej drogi podania. Oceniano również spójność tego wskaźnika z preferencją zadeklarowaną w kwestionariuszu PPQ.
Jakość życia (kwestionariusz TASQ – <i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i>)	PHranceSCa (II-rzędowy punkt końcowy badania)	- Oceny wpływu drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem na jakość życia pacjentek, dokonywano dwoma wariantami kwestionariusza TASQ: TASQ-SC (po leczeniu SC-FDC-PT) i TASQ-IV (po leczeniu IV-P+T), 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)	PHranceSCa	Średnia zmiana wartości wskaźnika EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Status</i> względem wartości wyjściowej, z 95% CI. Analogiczne wyniki dla domen dostępne wyłącznie w postaci graficznej.
Ocena drogi podania przez personel medyczny		
Ocena drogi podania przez personel medyczny (kwestionariusz HCPQ – <i>Healthcare Professional Questionnaires</i>)	PHranceSCa (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 tpCR 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 tpCR w obu grupach badania); ^ w protokole badania PHranceSCa na określenie tego punktu końcowego użyto terminu „przeżycie wolne od 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		

17.1.3.5 Heterogeniczność

Jak wskazano w rozdziale dotyczącym ocenianych punktów końcowych (rozdz. 17.1.3.4), w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa oceniano, w sposób umożliwiający dokonanie porównania postaci SC-FDC-PT i IV-P+T, 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 neoadjuwantowego (etap, gdy poza leczeniem anty-HER2 podawana jest konwencjonalna chemioterapia) i całości systemowej terapii okołoperacyjnej (neoadjuwant, w tym CTH + adjuwant).
- W obu próbach oceniono bezpieczeństwo w okresie leczenia adjuwantowego (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 neoadjuwantowego), 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-PT i IV-P+T; w badaniu PHranceSCa natomiast zaprezentowano zaktualizowane wyniki nierandomizowanej fazy kontynuacji leczenia (kolejne cykle leczenia adjuwantowego, po ukończeniu fazy *cross-over*), w której zdecydowana większość pacjentek była leczona, zgodnie ze swoją preferencją wyrażoną po etapie *cross-over*, postacią SC-FDC-PT; 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.

17.1.3.6 Skuteczność kliniczna

17.1.3.6.1 Skuteczność leczenia neoadjuwantowego

17.1.3.6.1.1 Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR)

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

Tabela 106. Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PT, n/N (%) [95% CI]	IV-P+T, 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
≥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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PT, n/N (%) [95% CI]	IV-P+T, n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 zrakowy	9/13 (69,2%), [38,57; 90,91]	10/16 (62,5%), [35,43; 84,80]	1,11 (0,66; 1,87) p = 0,7025	0,07 (-0,28; 0,41) p = 0,7024
Inwazyjny rak brodawkowy	0/1 (0,0%), [0; 97,50]	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	0,50 (0,04; 7,10) p = 0,6087	-0,50 (-1,32; 0,32) p = 0,2348
Rak śluzowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	1/3 (33,3%), [0,84; 90,57]	1,50 (0,18; 12,46) p = 0,7074	0,17 (-0,71; 1,04) p = 0,7087
Rak apokrynowy	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	3/3 (100,0%), [29,24; 100]	0,57 (0,17; 1,88) p = 0,3570	-0,50 (-1,15; 0,15) p = 0,1329
Inne	20/33 (60,6%), [42,14; 77,09]	21/34 (61,8%), [43,56; 77,83]	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9225	-0,01 (-0,24; 0,22) p = 0,9225
Stopień złośliwości histologicznej nowotworu				
GX	2/4 (50,0%), [6,76; 93,24]	2/2 (100,0%), [15,81; 100]	0,60 (0,22; 1,65) p = 0,3226	-0,50 (-1,11; 0,11) p = 0,1071
G1	2/3 (66,7%), [9,43; 99,16]	4/9 (44,4%), [13,70; 78,80]	1,50 (0,51; 4,43) p = 0,4632	0,22 (-0,40; 0,85) p = 0,4855
G2	66/116 (56,9%), [47,38; 66,06]	73/119 (61,3%), [51,98; 70,13]	0,93 (0,75; 1,15) p = 0,4888	-0,04 (-0,17; 0,08) p = 0,4876
G3	59/90 (65,6%), [54,80; 75,26]	49/80 (61,3%), [49,70; 71,94]	1,07 (0,85; 1,35) p = 0,5623	0,04 (-0,10; 0,19) p = 0,5607
Nieznany	19/35 (54,3%), [36,65; 71,17]	22/42 (52,4%), [36,42; 68,00]	1,04 (0,68; 1,58) p = 0,8673	0,02 (-0,20; 0,24) p = 0,8675
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	69/118 (58,5%), [49,04; 67,47]	88/144 (61,1%), [52,64; 69,12]	0,96 (0,78; 1,17) p = 0,6660	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6650
Po menopauzie	79/130 (60,8%), [51,82; 69,21]	61/106 (57,5%), [47,57; 67,09]	1,06 (0,85; 1,31) p = 0,6179	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6165
Nieznany	0/0	1/2 (50,0%), [1,26; 98,74]	na.	na.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Populacja/subpopulacja	SC-FDC-PT, n/N (%) [95% CI]	IV-P+T, n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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-PT i IV-P+T w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, w obu grupach tpCR 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.

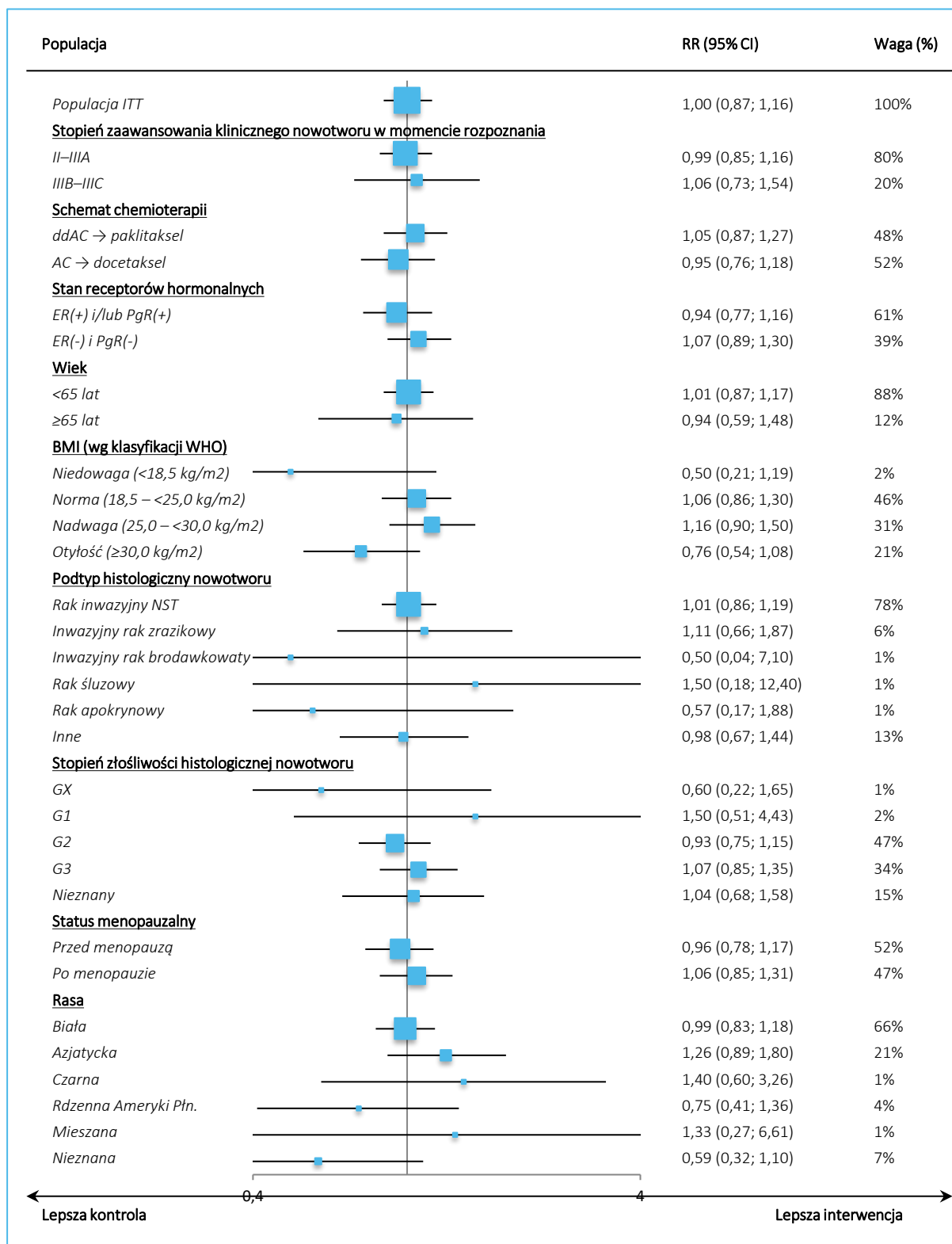
W analizie subpopulacji prawdopodobieństwa uzyskania tpCR były wysoce zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PT i IV-P+T w podgrupach wyodrębnionych względem wyjściowego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, zastosowanego schematu CTH, stanu receptorów hormonalnych, wieku i statusu menopauzalnego. 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 tpCR pomiędzy postaciami SC i IV terapii były widoczne w niektórych podgrupach o bardzo małej liczebności: u chorych z niedowagą (podstawą wnioskowania o istotności statystycznej jest parametr RR), rzadkimi podtypami histologicznymi raka piersi (inwazyjny rak brodawkowy, rak śluzowy i apokrynowy), guzem o nieokreślonej lub niskiej złośliwości (GX, G1) oraz pacjentek ras innych niż biała. Podgrupy te jednak obejmowały bardzo niewiele (1–5%) pacjentek, w związku z czym dotyczące ich oszacowania cechowały się bardzo niską precyzją (bardzo szerokie 95% CI). Dwie z podgrup o wynikach odbiegających od uzyskanych w populacji ITT, chore z otyłością (BMI $\geq 30,0$ kg/m²) i pacjentki rasy azjatyckiej,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

obejmowało większą liczbę pacjentek – w obu przypadkach 21% analizowanej próby. U chorych z otyłości ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) tpCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PT i 63% chorych w grupie IV-P+T; RR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08), p = 0,1257. W podgrupie chorych rasy azjatyckiej tpCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PT i 48% chorych w grupie IV-P+T; RR = 1,26 (95% CI: 0,89; 1,80), p = 0,1967. W żadnym jednak przypadku obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. Wyniki analizy podgrup przedstawiono także na wykresie.

Wykres 7. Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].



Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.3.6.1.2 Odpowiedź kliniczna

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

Tabela 107. Odpowiedź kliniczna na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T; odpowiednio 83,1% vs 85,3%. Różnica w odsetku odpowiedzi klinicznych nie była istotna statystycznie.

17.1.3.6.2 Skuteczność długoterminowa (cała terapia + obserwacja)

17.1.3.6.2.1 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

Oceny przeżycia bez choroby inwazyjnej (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-PT i IV-P+T 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 108. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja chorych poddanych leczeniu operacyjnemu) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PT (N = 234)			IV-P+T (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 (11,1%)	1 rok: 97,37% (95,30%; 99,45%)	no. (bd.)	23 (9,6%)	1 rok: 96,07% (93,55%; 98,59%)	no. (bd.)	1,20 (0,68; 2,11) [†] , p = 0,5216

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

SC-FDC-PT (N = 234)			IV-P+T (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.]	
	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 wyekstrahowano dane liczbowe z posteru <i>Jackisch 2024</i> i rejestrów badań klinicznych (<i>EU-CTR 2017-004897-32</i> , <i>NCT03493854</i>); w abstrakcie konferencyjnym <i>Jackisch 2024</i> podano HR = 1,13 (95% CI: 0,64; 1,97); [‡] do tabeli wyekstrahowano dane liczbowe z abstraktu konferencyjnego <i>Jackisch 2024</i> ; w rejestrach badań klinicznych (<i>EU-CTR 2017-004897-32</i> , <i>NCT03493854</i>) podano 89,60% (85,54%; 93,65%)						

W badaniu FeDeriCa, w okresie obserwacji o medianie powyżej 51 miesięcy, inwazyjna choroba nowotworowa lub zgon występowały ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PT i IV-P+T; 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 choroby inwazyjnej w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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-PT i IV-P+T. 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+T→SC-FDC-PT i w kolejności SC-FDC-PT→IV-P+T. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrancelSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n (%) N = 80	SC-FDC-PT→IV-P+T, 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

W długoterminowej obserwacji w badaniu PHrancelSCa zdarzenie IDFS odnotowano u 6,9% włączonych pacjentek. Co najmniej 3 lata bez choroby inwazyjnej przeżyło 93,5% (95% CI: 89,6%; 97,4%) chorych. Przeżycie 3-letnie bez choroby inwazyjnej było zbliżone w ramionach badania, niezależnie od wylosowanej sekwencji stosowania terapii SC-FDC-PT i IV-P+T 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+T→SC-FDC-PT i SC-FDC-PT→IV-P+T. W porównaniu IDFS według definicji poszerzonej o zdarzenie wystąpienia kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu uzyskano bardzo zbliżone wyniki, wskazujące, że

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

kolejność stosowania porównywanych postaci terapii anty-HER2 w randomizowanej fazie leczenia adjuwantowego nie miało znaczenia dla długoterminowej skuteczności „podwójnej blokady” anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem.

17.1.3.6.2.2 Przeżycie wolne od 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 110. Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PT (N = 248)			IV-P+T (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 wznova inwazyjnego raka piersi, lub zgon, występowały ze zbliżoną częstością u pacjentek leczonych SC-FDC-PT i IV-P+T; 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-PT i IV-P+T 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.

17.1.3.6.2.3 Czas do wznowy odległej (DRFI)

Czas od randomizacji do wystąpienia wznowy odległej raka piersi (DRFI) 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 DRFI dla grup SC-FDC-PT i IV-P+T 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 111. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PT (N = 248)			IV-P+T (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-PT i IV-P+T; odpowiednio 7,7% vs 7,1%; HR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24), p = 0,6291. Szacowany, co najmniej 4-letni okres wolny od wznowy inwazyjnej w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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

między fazami SC-FDC-PT i IV-P+T. 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+T→SC-FDC-PT i w kolejności SC-FDC-PT→IV-P+T. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 112. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrancela (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O’Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n (%) N = 80	SC-FDC-PT→IV-P+T, 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 PHrancela 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-PT i IV-P+T 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+T→SC-FDC-PT i SC-FDC-PT→IV-P+T.

17.1.3.6.2.4 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-PT i IV-P+T 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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 113. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

SC-FDC-PT (N = 248)			IV-P+T (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.]	
	1 rok: 99,19% (98,06%; 100,00%)			1 rok: 99,60% (98,82%; 100,00%)		
14 (5,6%)	2 lata: 96,68% (94,42%; 98,94%)	no. (bd.)	12 (4,8%)	2 lata: 98,38% (96,80%; 99,95%)	no. (bd.)	1,26 (0,58; 2,72), p = 0,5609
	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-PT i IV-P+T; 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 choroby inwazyjnej w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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-PT i IV-P+T. 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+T→SC-FDC-PT i w kolejności SC-FDC-PT→IV-P+T. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n (%) N = 80	SC-FDC-PT→IV-P+T, 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%) 2 lata: 98,73% (96,27%; 100%) 3 lata: 97,44% (93,93%; 100%)	1 rok: 100% (100%; 100%) 2 lata: 100% (100%; 100%) 3 lata: 100% (100%; 100%)	1 rok: 100% (100%; 100%) 2 lata: 99,36% (98,12%; 100%) 3 lata: 98,71% (96,92%; 100%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

[^] estymator Kaplana-Meiera;

[†] oba odnotowane zgony (spowodowane wznową i progresją nowotworu; O'Shaughnessy 2025) 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-PT i IV-P+T w fazie randomizowanej; odpowiednio 97,4% (95% CI: 93,9%; 100%) i 100% (95% CI: 100%; 100%) w grupach leczonych w kolejności IV-P+T→SC-FDC-PT i SC-FDC-PT→IV-P+T.

17.1.3.7 Farmakokinetyka

Porównanie grup leczonych SC-FDC-PT i IV-P+T 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.

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

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PT		IV-P+T		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
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.
	Średnia (SD)	206	2530 (663)	202	2520 (610)	nd.	nd.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PT		IV-P+T		GMR [†] (90% CI)	Dolna granica 90% CI >0,8 ^{††}
		N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)	N	Wynik w grupie (miara rozrzutu)		
AUC ₀₋₂₁ [µg/ml/dzień]	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-PT do IV-P+T;

^{††} zgodnie z protokołem badania odrzucenie hipotezy zerowej, o mniejszym (*inferior*) stężeniu C_{trough} pertuzumabu w grupie SC-FDC-PT niż w grupie IV-P+T, następowo jeżeli dolna granica 90-procentowego przedziału ufności (90% CI) wokół GMR dla tego parametru była ≥ 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-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, 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-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

W ramach eksploracyjnej oceny pozostałych parametrów farmakokinetycznych u leczonych postacią SC-FDC-PT obserwowano niższe niż w grupie IV-P+T 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.

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 neoadjuwantowego. 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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 bezłuszczonej 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-PT (243/243) i u 99,6% (245/246) chorych w grupie IV-P+T;

- 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-PT, była nieznacznie wyższa u chorych, u których uzyskano tpCR niż u chorych, u których nie uzyskano tpCR (92 $\mu\text{g/ml}$ vs 86 $\mu\text{g/ml}$); niezależnie od tej różnicy całkowite odsetki chorych, u których uzyskano tpCR w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 tpCR (2607 $\mu\text{g/ml/dzień}$ vs 2532 $\mu\text{g/ml/dzień}$); rozkład odsetków chorych z tpCR 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 tpCR;
- w grupie SC-FDC-PT 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 wystąpiły w okresie 24 godzin w związku z podaniem SC-FDC-PT) ani jakichkolwiek reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji związanej z SC-FDC-PT; analogiczne wyniki uzyskano dla wartości AUC w 7 cyklu.

17.1.3.7.2 Ocena przed podaniem 13 dawki leczenia systemowego

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

Tabela 116. Profil farmakokinetyczny (C_{trough}) pertuzumabu i trastuzumabu w 12 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej) – analiza długoterminowa (*Jackisch 2024*) [adjuwant].

Punkt końcowy	Miara wyniku w grupie	SC-FDC-PT		IV-P+T		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-PT do IV-P+T;
†† zgodnie z protokołem badania odrzucenie hipotezy zerowej, o mniejszym (*inferior*) stężeniu C_{trough} pertuzumabu w grupie SC-FDC-PT niż w grupie IV-P+T 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-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, 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 adjuwantowego stężenia pertuzumabu i trastuzumabu podawanych w postaci SC-FDC-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

17.1.3.8 Bezpieczeństwo

17.1.3.8.1 Bezpieczeństwo w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

17.1.3.8.1.1 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 117. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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
≥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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

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

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

W analizie głównej badania FeDeriCa profil bezpieczeństwa w grupie leczonej SC-FDC-PT 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-PT: 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-PT (ostry zawał serca, do którego doszło przed rozpoczęciem podawania terapii anty-HER2) i IV-P+T (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 118. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (Im 2021) [cała terapia].

Punkt końcowy	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości**	2/248 (0,8%)	3/252 (1,2%)	0,68 (0,11; 4,02) p = 0,6681	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6656	2/248 (0,8%)	1/252 (0,4%)	2,03 (0,19; 22,27) p = 0,5615	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5541	4/248 (1,6%)	4/252 (1,6%)	1,02 (0,26; 4,02) p = 0,9818	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9818
Reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwości w stopniu ≥3	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–	0/248 (0,0%)	1/252 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5067	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4784
Reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem, które wystąpiły do 24 godzin od podania	24/248 (9,7%)	32/252 (12,7%)	0,76 (0,46; 1,26) p = 0,2863	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2832	43/248 (17,3%)	12/252 (4,8%)	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/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	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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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	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 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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+T 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%) chorej w grupie IV-P+T 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem anty-HER2 w okresie leczenia adjuwantowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie SC-FDC-PT: 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-PT, względem IV-P+T, odpowiadała istotnie wyższa częstość reakcji związanych z wlewem/wstrzyknięciem w tej grupie w okresie adjuwantowym: 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 adjuwantowego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ponadto w całym okresie terapii (neoadjuwant + adjuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PT stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji serca w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+T [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)], a w okresie leczenia adjuwantowego – 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-PT i dwóch zgonów w grupie IV-P+T (w obu grupach po jednym w okresie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego). Spośród nich w jednym przypadku stwierdzono związek z leczeniem: w przypadku zgonu z powodu niewydolności serca, do którego doszło w okresie leczenia adjuwantowego 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 neoadjuwantowego i adjuwantowego łącznie.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 119. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza długoterminowa (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854) [neoadjuwant + adjuwant].

Punkt końcowy	Neoadjuwant + adjuwant			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	Neoadjuwant + adjuwant			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i 51,4 mies. w grupie IV-P+T), 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 neoadjuwantowe i adjuwantowe, było zbliżone w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T (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 (neoadjuwant + adjuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PT stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+T [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.

17.1.3.8.1.2 Bezpieczeństwo kardiologiczne

Wyniki oceny dychotomicznych punktów końcowych bezpieczeństwa kardiologicznego, prowadzonej w trakcie systemowego leczenia neoadjuwantowego 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 120. Bezpieczeństwo kardiologiczne SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant], zaktualizowana (Im 2021) [neoadjuwant i adjuwant] i długoterminowa (Jackisch 2024) [adjuwant i obserwacja po leczeniu].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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 adjuwantowe				
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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+T;

[†] 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-PT)

W analizie głównej porównywane grupy SC-FDC-PT i IV-P+T 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-PT i 51,4 mies. w grupie IV-P+T), 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

porównywanymi postaciami terapii anty-HER2 w fazie adjuwantowej leczenia (odpowiednio 0,8% vs 0,4% i 3,2% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T) i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (odpowiednio 0% vs 0,4% i 4,0% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T).

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

Tabela 121. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

SC-FDC-PT		IV-P+T		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 neoadjuwantowego odnotowano obniżenie LVEF o ponad 5% względem wartości wyjściowej u chorych w obu badanych grupach. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

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

Punkt końcowy		SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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+T, 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-PT i u 2,8% chorych w grupie IV-P+T; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych przyjmujących chemioterapię neoadjuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PT ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+T (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+T, w porównaniu z terapią SC-FDC-PT, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T); 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-PT niż w grupie IV-P+T: 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.

17.1.3.8.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA

Szczegółowy wykaz ciężkich (ang. *serious*) AEs odnotowanych w badaniu Federica w całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant), 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 123. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDe-riCa (populacja *safety*) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2017-004897-32) [neoadjuwant+adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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				
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 neutrofilii	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
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
Pótpasiec	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 neoadjuwantowego i adjuwantowego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego u pacjentek leczonych SC-FDC-PT i IV-P+T było zbliżone: 19,8% vs 20,6%; RR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36). Jako SAE u chorych leczonych SC-FDC-PT najczęściej zgłaszano gorączkę neutropeniczną (3,6% vs 4,0% w grupie kontrolnej), niewydolność serca

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

(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.

17.1.3.8.1.5 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 (neoadjuwantowej i adjuwantowej).

Tabela 124. Reakcje związane z podaniem SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant] i długoterminowa (*Jackisch 2024*) [neoadjuwant + adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna (neoadjuwant)				
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 (neoadjuwant + adjuwant)				
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
Reakcja w miejscu wkłucia w stopniu ≥ 3	0/248 (0,0%)	0/252 (0,0%)	–	–

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

W analizie głównej wyników badania FeDeriCa terapia neoadjuwantowa anty-HER2 podawana w postaci SC-FDC-PT związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia układowych reakcji niepożądanych związanych z wstrzyknięciem lub wlewem terapii anty-HER2, w porównaniu do IV-P+T: 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-PT, 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 17.1.3.8.1.1 (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-PT w okresie adjuwantowym leczenia. W analizie zaktualizowanej nie wyróżniono reakcji układowych i miejscowych.

W analizie długoterminowej, obejmującej łącznie etap leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego, obserwowano istotnie niższe ryzyko reakcji systemowych związanych z wlewem lub wstrzyknięciem i uznanych za związane z leczeniem anty-HER2, w grupie SC-FDC-PT, 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-PT, w porównaniu z leczonymi IV-P+T: 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).

17.1.3.8.1.6 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 neoadjuwantowego.

17.1.3.8.1.6.1 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 125. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.2 Zaburzenia żołądka i jelit

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

Tabela 126. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia żołądka i jelit; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.3 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 127. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neo-adjuwant].

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.4 Zaburzenia układu nerwowego

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

Tabela 128. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu nerwowego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

17.1.3.8.1.6.5 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Tabela 129. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.6 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 130. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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-PT, w porównaniu do IV-P+T: 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.

17.1.3.8.1.6.7 Badania diagnostyczne

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

Tabela 131. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): badania diagnostyczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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
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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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 neutrofilów 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.8 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 132. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

17.1.3.8.1.6.9 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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

Tabela 133. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.10 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 134. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.11 Zaburzenia naczyniowe

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

Tabela 135. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia naczyniowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.12 Zaburzenia psychiczne

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

Tabela 136. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.13 Zaburzenia oka

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

Tabela 137. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia oka; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.14 Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 138. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.15 Zaburzenia serca

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

Tabela 139. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT (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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W grupie SC-FDC-PT 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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.3.8.1.6.16 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Tabela 140. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.17 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Tabela 141. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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+T doszło do wystąpienia urosepsy zakończonej zgonem pacjentki. Zgon ten nie był związany z leczeniem anty-HER2.

17.1.3.8.1.6.18 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Tabela 142. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.19 Zaburzenia układu immunologicznego

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

Tabela 143. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

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

Odsetki chorych w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T 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 144. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.6.21 Zaburzenia endokrynologiczne

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

Tabela 145. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.3.8.1.6.22 Procedury medyczne i chirurgiczne

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

Tabela 146. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4[^]): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

17.1.3.8.1.7 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 neoadjuwantowego.

Tabela 147. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza główna (*Tan 2021*) [neoadjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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				
Ośłabienie (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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT i IV-P+T, a różnice pomiędzy tymi grupami – nieistotne statystycznie. W przypadku trzech AEs stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia u chorych w grupie SC-FDC-PT, względem grupy IV-P+T: łagodnej lub umiarkowanej

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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)].

17.1.3.8.1.8 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 neoadjuwantowego i adjuwantowego.

Tabela 148. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja *safety*) – analiza zaktualizowana (*Im 2021*) [cała terapia].

Podgrupy wg kwartyli masy ciała (kg)	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Podgrupy wg kwartyli masy ciała (kg)	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Podgrupy wg kwartyli masy ciała (kg)	Neoadjuwant				Adjuwant				Ogółem			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT w porównaniu do leczonych IV-P+T, w okresie leczenia adjuwantowego [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)].

17.1.3.8.1.9 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-PT). 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, tpCR i reakcje związane ze wstrzyknięciem lub wlewem (w grupie IV-P+T) / reakcje związane z podaniem leku (w grupie SC-FDC-PT). Wyniki oceny immunogenności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 149. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę (C_{trough} w 7 cyklu), skuteczność (tpCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja *per protocol* oceny farmakokinetycznej, ITT i *safety*) – analiza główna (Tan 2021) [neoadjuwant].

Punkt końcowy / podgrupa	SC-FDC-PT, n/N (%) lub średnia (SD)/N	IV-P+T, n/N (%) lub średnia (SD)/N	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przeciwciała przeciwko pertuzumabowi				
Nie	220/231 (95,2%)	230/237 (97,0%)	0,98 (0,95; 1,02) p = 0,3111	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3100
• C_{trough} w 7 cyklu [^]	93,6 (30,8)/192	80 (28,1)/193	nd.	nd.
• tpCR ^{^^}	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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy / podgrupa	SC-FDC-PT, n/N (%) lub średnia (SD)/N	IV-P+T, n/N (%) lub średnia (SD)/N	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>Tak</u>	<u>11/231 (4,8%)</u>	<u>7/237 (3,0%)</u>	<u>1,61 (0,64; 4,09)</u> p = 0,3142	<u>0,02 (-0,02; 0,05)</u> p = 0,3100
• C _{trough} w 7 cyklu [^]	90,6 (34)/8	56 (27)/5	nd.	nd.
• tpCR ^{^^}	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> p = 0,5516	<u>0,00 (-0,02; 0,01)</u> p = 0,5513
• C _{trough} w 7 cyklu [^]	61,7 (22,8)/200	47,7 (20,7)/197	nd.	nd.
• tpCR ^{^^}	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> p = 0,5585	<u>0,00 (-0,01; 0,02)</u> p = 0,5513
• C _{trough} w 7 cyklu [^]	40,1 (na.)/1	55,2 (na.)/1	nd.	nd.
• tpCR ^{^^}	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.
• tpCR ^{^^}	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.
• tpCR ^{^^}	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+T) lub reakcje związane z podaniem leku (w grupie SC-FDC-PT);

[^] 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-PT i IV-P+T nie były istotne statystycznie. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 odnotowano u <1% chorych w grupie SC-FDC-PT.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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.

17.1.3.8.2 Bezpieczeństwo w leczeniu adjuwantowym – badanie PHranceSCa (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki)

17.1.3.8.2.1 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 adjuwantowego w badaniu PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2021a*). 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-PT lub 3 cyklami IV-P+T; każda pacjentka uwzględniona w tabeli otrzymała obie postacie terapii). Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 150. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (*O'Shaughnessy 2021a*) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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					

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT	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-PT odnotowano łącznie 339, a w fazach leczenia IV-P+T – 308 zdarzeń niepożądanych. Nie obserwowano żadnych AEs w 4 lub 5 stopniu nasilenia. Profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PT 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+T. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PT: 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+T w czasie leczenia SC-FDC-PT 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-PT istotnie częściej niż w fazie IV-P+T 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-PT, w porównaniu do cykli IV-P+T, 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-PT i IV-P+T 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 adjuwantowego (cykle 1–3) i po zmianie postaci leku (cykle 4–6).

Tabela 151. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównania grup równoległych w cyklach 1-3 i 4-6) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021a) [adjuwant].

Punkt końcowy	Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)			
	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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†								

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)			
		SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy		Cykle 1–3 (etap przed skrzyżowaniem grup)				Cykle 4–6 (etap po skrzyżowaniu grup)			
		SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT	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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Analiza profilu bezpieczeństwa dokonana odrębnie w cyklach początkowych leczenia adjuwantowego 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-PT, w porównaniu z fazami IV-P+T, 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-PT istotnie częściej niż u chorych leczonych IV-P+T 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-PT 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 adjuwantowego w badaniu PHranceSCa.

Tabela 152. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja safety, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].

Punkt końcowy		SC-FDC-PT, n (%*) N = 137	IV-P+T, 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-PT, n (%*) N = 137	IV-P+T, 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-PT	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 adjuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+T. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PT stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+T. Nie odnotowano żadnych zgonów.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Analiza długoterminowa

Ponowną, zaktualizowaną analizę bezpieczeństwa w etapie kontynuacji leczenia anty-HER2 w badaniu PHranceSCa przeprowadzono w ramach analizy długoterminowej (O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 153. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja safety, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 138	IV-P+T, 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 w stopniu 4 lub 5	0	0
AE prowadzące do zgonu	0	0
≥1 AE związane z leczeniem w stopniu ≥3	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
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości	2 (1,4%)^	0
Reakcja anafilaktyczna/nadwrażliwości w stopniu ≥3	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%)
≥1 AE prowadzące do wycofania leczenia	0	1 (4,8%)
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	0	0

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 138	IV-P+T, n (%) N = 21
Neutropenia/gorączka neutropeniczna	5 (3,6%*)	1 (4,8%*)
Neutropenia/gorączka neutropeniczna w stopniu ≥ 3	1	0

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

^ łącznie 3 zdarzenia

W analizie długoterminowej profil bezpieczeństwa terapii SC-FDC-PT w fazie kontynuacji leczenia był generalnie spójny z profilem bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w postaci standardowej (IV-P+T), 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-PT 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+T wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność. Nie wystąpiły żadne nowe „sygnały” dotyczące bezpieczeństwa.

17.1.3.8.2.2 Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego

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

Tabela 154. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adjuwant].

Badanie	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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-PT, nie ustąpiła;

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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT i IV-P+T. 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-PT i IV-P+T) leczenie zostało czasowo wstrzymane, a u jednej chorej (SC-FDC-PT) – wycofane. Ponadto u jednej pacjentki w fazie leczenia SC-FDC-PT wystąpiła arytmia (niezwiązana z leczeniem), a u jednej chorej w fazie IV-P+T – hipokineza komory serca (związana z leczeniem).

Tabela 155. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%*) N = 137	IV-P+T, 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%)

† niecieężka, stopień 1, niezwiązana z SC-FDC-PT, ustąpiła

W fazie kontynuacji leczenia adjuwantowego 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-PT wystąpiła niezwiązana z leczeniem tachykardia.

17.1.3.8.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA

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

Tabela 156. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O'Shaughnessy 2021a) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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%)	–	–

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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-PT i IV-P+T było zbliżone. Poza dwoma przypadkami ciężkiego spadku frakcji wyrzutowej serca (po 1 w okresie leczenia SC-FDC-PT i IV-P+T), 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 adjuwantowego badania PHranceSCa.

Tabela 157. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021a) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 137	IV-P+T, 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%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 137	IV-P+T, n (%) N = 21
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-PT. Żadne z ciężkich AEs obserwowanych w fazie kontynuacji leczenia adjuwantowego 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 158. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 138	IV-P+T, 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-PT. Żadne z odnotowanych SAEs nie było związane z leczeniem (EU-CTR 2018-002153-30).

17.1.3.8.2.4 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 159. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021a) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%*)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Co najmniej 1 nieciężkie AEs wystąpiło u 48,1% w okresie leczenia SC-FDC-PT i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+T, 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-PT 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 160. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (O’Shaughnessy 2021a) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 137	IV-P+T, 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+T. W grupie SC-FDC-PT liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

IV-P+T – biegunkę, ból głowy i ból stawu. Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+T 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 161. Najczęściej występujące ($\geq 5\%$ w fazie *cross-over* i/lub w fazie kontynuacji) nieciężkie zdarzenia niepożądane wg klas układów i narządów MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (EU-CTR 2018-002153-30) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 138	IV-P+T, 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+T: 47,6% vs 34,1%. W grupie SC-FDC-PT liczbowo częściej

obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, świąd i zmęczenie, a w grupie IV-P+T – biegunkę, wysypkę, ból głowy, ból stawu, bóle kostne, bóle kończyn i mięśnioból. Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+T wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność.

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

Ponowną, zaktualizowaną analizę bezpieczeństwa w fazie kontynuacji leczenia anty-HER2 w badaniu PHrancelCa przeprowadzono w ramach analizy długoterminowej (*O'Shaughnessy 2025, O'Shaughnessy 2023*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 162. Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrancelCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n (%) N = 138	IV-P+T, 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-PT najczęściej obserwowano biegunkę (10,9%) i reakcje w miejscu wkłucia (9,4%), a u leczonych IV-P+T – biegunkę (19,0%), bóle stawów (14,3%) i wysypkę (14,3%). Z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+T wyniki porównania grup w fazie kontynuacji mają jednak ograniczoną wiarygodność.

17.1.3.8.2.6 Opóźnienie podania leków anti-HER2

W publikacji z badania PHrancelSCa (*O'Shaughnessy 2021a*) podano informacje o zdarzeniach opóźnienia podawania SC-FDC-PT i IV-P+T. Dane zebrane w randomizowanej fazie badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 163. Opóźnienie podania leków anti-HER2; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrancelSCa (populacja *safety*, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT oraz w cyklach IV-P+T.

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

Tabela 164. Opóźnienie podania leków anti-HER2; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrancelSCa (populacja *safety*, porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].

Punkt końcowy	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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-PT w porównaniu do IV-P+T; z uwagi na brak randomizacji i małą liczbę chorych leczonych IV-P+T wyniki takiego porównania mają jednak ograniczoną wiarygodność.

17.1.3.9 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 wyekstrahowano głównie z publikacji pełnotekstowej *O'Shaughnessy 2021a* oraz rejestrów badań klinicznych (*EU-CTR 2018-002153-30*, *NCT03674112*); dodatkowo z publikacji *O'Shaughnessy 2025* zaczerpnięto wyniki długofalowej oceny HRQoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w analizie długoterminowej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.3.9.1 Ocena drogi podania przez pacjentki

17.1.3.9.1.1 Kwestionariuszowa ocena preferencji względem drogi podania (PPQ)

Kwestionariuszową ocenę preferencji wobec drogi podania terapii pertuzumabem i trastuzumabem (SC-FDC-PT lub IV-P+T) 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 165. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adjuwant].

Punkt końcowy		IV-P+T→SC-FDC-PT, n/N (%) [95% CI]	SC-FDC-PT→IV-P+T, 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	mniej 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>
	mniej 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%)

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n/N (%) [95% CI]	SC-FDC-PT→IV-P+T, n/N (%) [95% CI]	Wszystkie pacjentki, n/N (%) [95% CI]
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%)
Preferowana postać IV			
mniejszy ból w miejscu poda- nia	4/17 (23,5%)	7/25 (28,0%)	11/42 (26,2%)
większy komfort w czasie po- dawania leku	8/17 (47,1%)	6/25 (24,0%)	<u>14/42 (33,3%)</u>
inna przyczyna	1/17 (5,9%)	7/25 (28,0%)	8/42 (19,0%)

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

^ I-rzędowy punkt końcowy badania

Po przyjęciu terapii anty-HER2 obiema postaciami leków (SC-FDC-PT i IV-P+T) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,5; 90,2) wszystkich pacjentek w badaniu PHranceSCa wskazało SC-FDC-PT jako preferowaną postać podania. Na prośbę o określenie siły preferencji większość chorych preferujących postać SC-FDC-PT 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+T wskazało jako preferowaną 13,8% pacjentek.

17.1.3.9.1.2 Wybór formulacji do kontynuacji leczenia

Innym wskaźnikiem preferencji wobec postaci terapii anty-HER2 w badaniu PHranceSCa był odsetek chorych dokonujących wyboru terapii SC-FDC-PT lub IV-P+T do kontynuacji leczenia adjuwantowego 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 166. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór formulacji do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adjuwant].

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n/N (%)	SC-FDC-PT→IV-P+T, n/N (%)	Wszystkie pacjentki, n/N (%)
Droga podania terapii pertuzumab + trastuzumab wybrana przez pacjentkę do kontynuacji leczenia adjuwantowego 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>

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Punkt końcowy	IV-P+T→SC-FDC-PT, n/N (%)	SC-FDC-PT→IV-P+T, n/N (%)	Wszystkie pacjentki, n/N (%)
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 adjuwantowej anty-HER2 postać SC-FDC-PT, względem IV-P+T. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PT jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+T lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PT. Natomiast wolę kontynuacji terapii anty-HER2 postacią IV-P+T wyraziło 13,1% chorych.

17.1.3.9.1.3 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-PT i IV-P+T oraz wyliczoną różnicę średnich przedstawiono w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 167. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adjuwant].

Domena TASQ	SC-FDC-PT		IV-P+T		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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Domena TASQ	SC-FDC-PT		IV-P+T		MD (95% CI)* [pkt]
	N	Średnia (SD) [pkt]	N	Średnia (SD) [pkt]	
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-PT, w porównaniu do okresu IV-P+T; 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-PT był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+T; MD = -5,20 (95% CI: -8,51; -1,89).

W tabeli poniżej przedstawiono także wyniki porównania okresów terapii SC-FDC-PT i IV-P+T 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 168. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adjuwant].

	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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
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

	SC-FDC-PT, n/N (%)	IV-P+T, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
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-PT niż po okresie leczenia IV-P+T; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PT vs IV-P+T 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-PT) w porównaniu do infuzji dożylnej (IV-P+T), a istotnie mniej – poczucie pewnego lub znacznego ograniczenia w odniesieniu do iniekcji podskórnej (SC-FDC-PT) w porównaniu do infuzji dożylnej (IV-P+T).

W odpowiedzi na pytanie 8 TASQ istotnie mniej pacjentek oceniło, że tracą „dużo” lub „trochę” czasu w związku z podaniem SC-FDC-PT niż w związku z podaniem IV-P+T. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PT, w porównaniu do etapu podawania IV-P+T pacjentki istotnie częściej deklarowały, 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-PT względem IV-P+T).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

17.1.3.9.1.4 Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30)

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 2021a, 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+T→SC-FDC-PT, SC-FDC-PT→IV-P+T) 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 2025, Fig. 2).

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+T→SC-FDC-PT i SC-FDC-PT→IV-P+T oraz łącznie. Z uwagi na brak możliwości porównania terapii SC-FDC-PT vs IV-P+T na podstawie wspomnianych danych (nie podano wyników dla fazy SC-FDC-PT i IV-P+T w etapie *cross-over* badania), nie były one ekstrahowane do analizy własnej.

17.1.3.9.2 Ocena drogi podania przez personel medyczny (HCPQ)

17.1.3.9.2.1 Czas podawania leków

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-PT i IV-P+T, wyliczone na podstawie odpowiedzi personelu medycznego świadczącego opiekę chorym włączonym do badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 169. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza *cross-over*, porównanie okresów leczenia) [adjuwant].

Parametr	Cykl	SC-FDC-PT		IV-P+T	
		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)
	IV			1	42,0 (42; 42)
	V			1	10,0 (10; 10)
	VI			0	na.
Czas zakładania dostępu żylnego†: kaniulacja żył obwodowych (PVC)	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)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Parametr	Cykl	SC-FDC-PT		IV-P+T	
		N	Mediana (zakres) [minuty]	N	Mediana (zakres) [minuty]
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-PT (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+T (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PT 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+T 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).

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

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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”, n* (%)										
Odpowiedź	Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PT poza pokojem wlewów.	Droga podania SC-FDC-PT pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.	Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.	Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+T 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/rozwój.	Personel poświęciłby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P.	Pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku.	Podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PT 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+T→SC-FDC-PT, 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%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”, n* (%)										
Odpowiedź	Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PT poza pokojem wlewów.	Droga podania SC-FDC-PT pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.	Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.	Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+T 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-PT 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-PT→IV-P+T, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PT (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PT 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 171. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adjuwant].

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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”							
Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PT zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PT daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PT możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PT możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n* (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PT 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%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”							
Odpowiedź	Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece, n* (%)	Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PT zajmowałyby mniej czasu, n* (%)	Postać SC-FDC-PT daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PT możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu, n* (%)	Dzięki postaci gotowej do podania (<i>ready-to-use</i>) SC-FDC-PT możliwe będzie ograniczenie marnowania leków, n (%)	Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PT 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+T→SC-FDC-PT, 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-PT→IV-P+T, 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-PT podaniami IV-P+T zwiększeniu

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.

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

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-PT	<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+T	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+T→SC-FDC-PT, N = 79					
SC-FDC-PT	70/79 (88,6%)	63/79 (79,7%)	75/79 (94,9%)	66/79 (83,5%)	61/79 (77,2%)
IV-P+T	5/79 (6,3%)	3/79 (3,8%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	6/79 (7,6%)
Nie ma różnicy	2/79 (2,5%)	10/79 (12,7%)	2/79 (2,5%)	11/79 (13,9%)	2/79 (2,5%)
Nie jestem pewien/pewna	0/79 (0%)	1/79 (1,3%)	0/79 (0%)	0/79 (0%)	8/79 (10,1%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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
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-PT→IV-P+T, N = 80					
SC-FDC-PT	68/80 (85%)	63/80 (78,8%)	77/80 (96,3%)	71/80 (88,8%)	62/80 (77,5%)
IV-P+T	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-PT.

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

Tabela 173. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHrance-SCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adjuwant].

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-PT	140/160 (87,5%)	139*/160 (86,9%)
IV-P+T	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%)
Grupa IV-P+T→SC-FDC-PT, N = 80		
SC-FDC-PT	74/80 (92,5%)	75*/80 (93,8%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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.
IV-P+T	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-PT→IV-P+T, N = 80		
SC-FDC-PT	66/80 (82,5%)	64*/80 (80,0%)
IV-P+T	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-PT 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%).

17.1.3.9.2.4 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 174. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy *cross-over*) [adjuwant].

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

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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

17.1.4 Podsumowanie wyników

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-PT) a terapią pertuzumabem i trastuzumabem realizowaną standardowo, tj. preparatami jednoskładnikowymi zawierającymi pertuzumab i trastuzumab, podawanymi sekwencyjnie, w dożylnych wlewach (IV-P+T): FeDeriCa (*Jackisch 2024, Swain 2023, Tan 2021, Wang 2021, Im 2021, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854*) i PHranceSCa (*O'Shaughnessy 2025, O'Shaughnessy 2023, Swain 2023, O'Shaughnessy 2021a, 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 neoadjuwantowego leczenia systemowego anty-HER2 i leczenia chirurgicznego, a przed rozpoczęciem systemowego leczenia adjuwantowego (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 terapie SC-FDC-PT i IV-P+T.

Badanie FeDeriCa (RCT III fazy) przeprowadzono w schemacie porównania grup równoległych. Losowy przydział do grupy SC-FDC-PT lub IV-P+T następował przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego (jakiegokolwiek modalności), po wybraniu przez lekarza-badacza schematu chemioterapii (CTH) neoadjuwantowej (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 neoadjuwantowego pacjentki poddawane były leczeniu chirurgicznemu, a następnie kontynuowały systemowe leczenie anty-HER2, jak adjuwant, do maksymalnie 18 cykli łącznie – zgodnie z wynikiem randomizacji (z możliwością zamiany postaci trastuzumabu na SC w grupie IV-P+T). W badaniu PHranceSCa (RCT II fazy) porównanie terapii SC-FDC-PT i IV-P+T przeprowadzono w schemacie *cross-over*. Po ukończeniu systemowego leczenia neoadjuwantowego (CTH + pertuzumab + trastuzumab) i operacyjnego poza protokołem badania pacjentki

przydzielano losowo do jednej z dwóch sekwencji leczenia adjuwantowego anty-HER2: IV-P+T→SC-FDC-PT (grupa A) lub SC-FDC-PT→IV-P+T (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 neoadjuwantowym 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 neoadjuwantowej (całkowita odpowiedź patologiczna [tpCR], odpowiedź kliniczna) oceniono wyłącznie w badaniu FeDeriCa. Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia, pozwalające ocenić długoterminową skuteczność całego leczenia anty-HER2, z uwzględnieniem fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej, oceniono w obu badaniach z randomizacją włączonych do przeglądu (w obu badaniach przeżycie wolne od choroby inwazyjnej [IDFS], czas do wznowy odległej [DRFI] i przeżycie całkowite [OS] oraz przeżycie wolne od 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-PT *versus* IV-P+T 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 neoadjuwantowym, adjuwantowym i ogółem oraz w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (AEs kardiologiczne); PHranceSCa – bezpieczeństwo w leczeniu adjuwantowym, z podziałem na fazę *cross-over* i nierandomizowany etap kontynuacji leczenia). Ponadto w badaniu FeDeriCa porównano SC-FDC-PT do IV-P+T pod względem profilu farmakokinetycznego (po 7 cyklu leczenia systemowego – przedoperacyjnie oraz po 12 cyklu – adjuwant), a w badaniu PHranceSCa przeprowadzono szczegółową ocenę potencjalnych korzyści związanych z nową, ocenianą postacią i drogą podania terapii anty-HER2 (SC-FDC-PT) względem postaci standardowej (IV-P+T). Wobec znacznej heterogeniczności schematów badawczych i definicji punktów końcowych wyniki włączonych badań RCT nie zostały poddane ilościowej metaanalizie.

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) (badanie FeDeriCa)

W populacji ITT badania FeDeriCa nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami SC-FDC-PT i IV-P+T w prawdopodobieństwie uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, w obu grupach tpCR 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 tpCR były zbliżone pomiędzy terapiami SC-FDC-PT i IV-P+T w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem kilku najmniejszych subpopulacji, obejmujących 1–5% pacjentek, w których oszacowania RR były mało precyzyjne (szerokie przedziały ufności) oraz dwóch większych podgrup (w obu przypadkach obejmujących 21% populacji ITT): chorych z otyłością ($\geq 30,0$ kg/m²) i pacjentek rasy azjatyckiej. U chorych z otyłością tpCR uzyskało 48% pacjentek w grupie SC-FDC-PT i 63% chorych w grupie IV-P+T; RR = 0,76 (95% CI: 0,54; 1,08). W podgrupie chorych rasy azjatyckiej tpCR uzyskało 61% pacjentek w grupie SC-FDC-PT i 48% chorych w grupie IV-P+T; 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-PT i IV-P+T; 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-PT obserwowano porównywalne, nieróżniące się w sposób statystycznie istotny od wyników w grupie IV-P+T:

- przeżycie wolne od choroby 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 wolne od 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+T→SC-FDC-PT lub SC-FDC-PT→IV-P+T).

Farmakokinetyka (badanie FeDeriCa)

Iloraz średnich geometrycznych (GMR) stężenia minimalnego stężenia (C_{trough}) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7 w grupie SC-FDC-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, 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-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

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

Pogłębiona analiza farmakokinetyki i zależności odpowiedzi od ekspozycji nie wskazywała na: (i) konieczność modyfikacji dawki SC-FDC-PT 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 adjuwantowej GMR pertuzumabu w surowicy w cyklu 12 w grupie SC-FDC-PT, w stosunku do grupy IV-P+T, 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-PT są nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnych (IV-P+T).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym i ogółem – badanie FeDeriCa

Analiza główna – leczenie neoadjuwantowe (Tan 2021)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Profil bezpieczeństwa w grupie leczonej SC-FDC-PT 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-PT: 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-PT i IV-P+T. Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem anty-HER2.

Bezpieczeństwo kardiologiczne Grupy SC-FDC-PT i IV-P+T nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia żadnego z I-rzędowych ani II-rzędowych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych. W trakcie systemowego leczenia neoadjuwantowego 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-PT i u 2,8% chorych w grupie IV-P+T; różnica pomiędzy grupami nie była statystycznie istotna. Wśród chorych

przyjmujących chemioterapię neoadjuwantową w schemacie AC→docetaksel wyższe odsetki pacjentek w grupie SC-FDC-PT ukończyły CTH bez konieczności opóźniania dawek doksorubicyny i cyklofosfamidu, w porównaniu do grupy IV-P+T (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+T, w porównaniu z terapią SC-FDC-PT, było związane z istotnie większym prawdopodobieństwem braku konieczności modyfikacji dawek chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem; 92,2% vs 98,5% (odpowiednio w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T); 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-PT niż w grupie IV-P+T: 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 neoadjuwantowa anty-HER2 podawana w postaci SC-FDC-PT związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia układowych reakcji niepożądanych związanych z wstrzyknięciem lub wlewem, w porównaniu do IV-P+T: 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-PT, 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-PT, w porównaniu do IV-P+T: 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-PT, względem grupy IV-P+T: 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-PT i IV-P+T nie były istotne statystycznie. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 odnotowano u <1% chorych w grupie SC-FDC-PT. 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 neoadjuwantowe, adjuwantowe i ogółem (Im 2021)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, a także AEs poważnych lub ciężkich było zbliżone w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T, niezależnie od etapu leczenia. Ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem anty-HER2 w okresie leczenia adjuwantowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie SC-FDC-PT: 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-PT, względem IV-P+T, odpowiadała istotnie wyższa częstość reakcji związanych z wlewem/wstrzyknięciem w tej grupie w okresie adjuwantowym: 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 adjuwantowego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ponadto w całym okresie terapii (neoadjuwant + adjuwant) u chorych leczonych SC-FDC-PT stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia dysfunkcji serca w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+T [1,2% vs 4,8%, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 16; 169)], a w okresie leczenia adjuwantowego – 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 adjuwantowego, 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-PT, w porównaniu do grupy IV-P+T: 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-PT w porównaniu do leczonych IV-P+T, w okresie leczenia adjuwantowego [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 adjuwantowe, 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-PT i 51,4 mies. w grupie IV-P+T), 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 neoadjuwantowe i adjuwantowe, było zbliżone w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T (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-PT stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia kardiologicznego w ≥ 3 stopniu nasilenia niż u chorych w grupie IV-P+T [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 adjuwantowej leczenia (odpowiednio 0,8% vs 0,4% i 3,2% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T) i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia (odpowiednio 0% vs 0,4% i 4,0% vs 6,0% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA Zgodnie z analizą długoterminową, w łącznym okresie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego u pacjentek leczonych SC-FDC-PT i IV-P+T było zbliżone: 19,8% vs 20,6%; RR = 0,96 (95% CI: 0,68; 1,36). Jako SAE u chorych leczonych SC-FDC-PT 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 neoadjuwantowego i adjuwantowego, obserwowano istotnie niższe ryzyko reakcji systemowych związanych z wlewem lub wstrzyknięciem i uznanych za związane z leczeniem anty-HER2, w grupie SC-FDC-PT, 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-PT, w porównaniu z leczonymi IV-P+T: 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 adjuwantowym (faza randomizowana i kontynuacja wg wyboru pacjentki) [badanie PHranceSCa]

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

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W fazie *cross-over* badania profil bezpieczeństwa w okresie leczenia SC-FDC-PT 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+T. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem występowały istotnie częściej w fazach SC-FDC-PT: 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-PT, w porównaniu z fazami IV-P+T, 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-PT 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-PT istotnie częściej niż w fazie IV-P+T 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-PT, w porównaniu do cykli IV-P+T, 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-PT i IV-P+T 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 adjuwantowego oraz po zmianie postaci leczenia nie wskazuje na dodatkowe ryzyko w związku ze zmianą postaci leków. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii w końcowych cyklach leczenia adjuwantowego był spójny z obserwacjami z wcześniejszych cykli, jakkolwiek odsetki chorych z AEs ogółem i poważnymi AEs były liczbowo wyższe u chorych leczonych IV-P+T. Zdarzenia niepożądane notowane u chorych leczonych SC-FDC-PT stanowiły głównie reakcje związane z podaniem (miejscowe), przy czym częstość zdarzeń płucnych związanych z podaniem była liczbowo wyższa w grupie IV-P+T. 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-PT i IV-P+T. W fazie kontynuacji leczenia adjuwantowego 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-PT i IV-P+T w fazie *cross-over* było zbliżone. Poza dwoma przypadkami ciężkiego spadku frakcji wyrzutowej serca (po 1 w okresie leczenia SC-FDC-PT i IV-P+T), 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-PT; 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-PT i u 35,6% w trakcie leczenia IV-P+T, 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-PT 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+T. W grupie SC-FDC-PT liczbowo częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w grupie IV-P+T – 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-PT oraz w cyklach IV-P+T. W etapie kontynuacji leczenia nieco częściej (12,4% vs 9,5%) opóźniano podanie SC-FDC-PT w porównaniu do IV-P+T.

Analiza długoterminowa – aktualizacja oceny w fazie kontynuacji leczenia (O'Shaughnessy 2025, O'Shaughnessy 2023, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112)

Ogólny profil zdarzeń niepożądanych W analizie długoterminowej profil bezpieczeństwa terapii SC-FDC-PT w fazie kontynuacji leczenia był generalnie spójny z profilem bezpieczeństwa terapii pertuzumabem i trastuzumabem w postaci standardowej (IV-P+T), 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-PT 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-PT. 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+T: 47,6% vs 34,1%. W grupie SC-FDC-PT liczbowo częściej

obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, świąd i zmęczenie, a w grupie IV-P+T – 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-PT i IV-P+T) w dwóch różnych sekwencjach, 85,0% (95% CI: 78,5; 90,2) wszystkich pacjentek w badaniu PHranceSCa wskazało SC-FDC-PT jako preferowaną postać podania. Na prośbę o określenie siły preferencji większość chorych preferujących postać SC-FDC-PT 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+T 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 adjuwantowej anty-HER2 postać SC-FDC-PT, względem IV-P+T. Wybór ten był spójny z wcześniejszą deklaracją preferencji w kwestionariuszu PPQ (wszystkie pacjentki, które wskazały postać SC-FDC-PT jako preferowaną, wybrały ją również do kontynuacji terapii); dodatkowo 3 pacjentki, które w kwestionariuszu wskazały jako preferowaną postać IV-P+T lub nie wskazały terapii preferowanej, do kontynuacji terapii również wybrały SC-FDC-PT. Natomiast wolę kontynuacji terapii anty-HER2 postacią IV-P+T 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-PT, w porównaniu do okresu IV-P+T; 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-PT był istotnie statystycznie niższy niż w okresie IV-P+T; 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-PT niż po okresie leczenia IV-P+T [RR = 2,24 (95% CI: 1,67; 3,02); NNT = 4 (95% CI: 3; 5)]; natomiast istotnie rzadziej w okresie SC-FDC-PT vs IV-P+T 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-PT) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+T) [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-PT) w porównaniu do infuzji dożylniej (IV-P+T). 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-PT niż w związku z podaniem IV-P+T. Z kolei po okresie leczenia SC-FDC-PT, w porównaniu do etapu podawania IV-P+T 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-PT względem IV-P+T). Pozostałe badane różnice nie były istotne statystycznie.

Jakość życia związana ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30) Notowane średnie zmiany wskaźnika EORTC QLQ-C30 *Global Health Status* względem wartości wyjściowej były minimalne i porównywalne pomiędzy terapiami SC-FDC-PT i IV-P+T. 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-PT (5 min., bez względu na cykl) niż w cyklach IV-P+T (15–20 min., w zależności od cyklu). Podobnie krótszy w cyklach stosowania SC-FDC-PT 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+T 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 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-PT. Większość respondentów zdecydowanie zgodziła się także z preferencją pacjentek wobec SC-FDC-PT (50,3% + 24,5%). Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie, czy zastąpienia wszystkich wlewów dożylnych pertuzumabu z trastuzumabem leczeniem SC-FDC-PT 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-PT podaniami IV-P+T 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-PT 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-PT. Także pracownicy medyczni pracujący w pokoju przygotowywania leków w zdecydowanej większości wskazali terapię postacią SC-FDC-PT 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-PT swoim pacjentkom?” większość (67,3%) profesjonalistów medycznych wskazało odpowiedź „zawsze”.

17.1.5 Publikacje włączone do przeglądu dla postaci SC-FDC

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 Crnjec 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Wang 2021

Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjec 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

EU-CTR 2017-004897-32

[dane z rejestru badań klinicznych]

Rekord badania FeDeriCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). 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: 31.03.2026 r.

NCT03493854

[dane z rejestru badań klinicznych]

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: 31.03.2026 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. *Eur J Cancer* 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. *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. 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.

O'Shaughnessy 2025

O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield DL, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi L, Kirchmayer Machackova Z, Stamatovic L. Long-Term Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer in PHranceSCa, a Randomized, Open-Label Phase II Study. *Clin Breast Cancer* 2025; 25(6):554-559.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2025.04.016

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

EU-CTR 2018-002153-30

[dane z rejestru badań klinicznych]

Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results>, wersja wyników v3, opublikowane w dniu 30.12.2023 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

NCT03674112 [dane z rejestru badań klinicznych]

Data ostatniego dostępu: 31.03.2026 r.

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: 31.03.2026 r.

17.1.6 Publikacje wykluczone z przeglądu dla postaci SC-FDC na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Z przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC wykluczono wszystkie publikacje wykluczone z analizy głównej (załącznik 17.5) z uwagi na niestosowanie postaci SC-FDC terapii pertuzumabem z trastuzumabem, lub z powodu niespełnienia innych kryteriów, wspólnych dla analizy głównej i uzupełniającej.

Wszystkie publikacje włączone do głównego przeglądu zostały wykluczone z analizy uzupełniającej z uwagi na nieodpowiednią interwencję (niestosowano postaci SC-FDC), z wyjątkiem publikacji *Swain 2023*, która została włączona do obu przeglądów (publikacja zawiera dodatkowe, pierwotne dane z badań APHINITY, BERENICE, FeDeriCa i PHranceSCa).

Ponadto w wyszukiwaniu uzupełniającym analizie poddano dwie dodatkowe publikacje, zidentyfikowane w przeglądzie referencji (włączone do poprzedniej analizy klinicznej dla produktu leczniczego Phesgo, poddanej weryfikacji w ramach zlecenia MZ nr 81/2025) – zostały one wykluczone z następujących przyczyn:

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

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

Nieodpowiednia populacja – brytyjskie badanie obserwacyjne, oceniające przepustowość oddziały systemowego leczenia przeciwnowotworowego i działania niepożądane, jakie wystąpiły w badanej populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których zmieniono prowadzoną już terapię pertuzumabem IV w skojarzeniu z trastuzumabem IV (wlewy dożylny) na produkt SC-FDC-PT. Nie podano szczegółowych informacji dotyczących leczonej kohorty, w tym charakterystyki pacjentek pod względem stadium zaawansowania (kohorta mogła obejmować chore leczone z powodu raka przerzutowego).

Nieodpowiednia populacja – włoskie badanie obserwacyjne PHASTER, przeprowadzone 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. Do badania kwalifikowano chore na HER2-dodatniego raka piersi wczesnego lub zaawansowanego; chore z nowotworem w stadium przerzutowym

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

stanowiły, odpowiednio, 89% i 53% grup SC-FDC-PT i IV-P+T.

17.1.7 Charakterystyka tabelaryczna włączonych badań

17.1.7.1 Badanie FeDeriCa

Tabela 175. 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. [neoadjuwant → leczenie chirurgiczne → adjuwant]) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od ukończenia leczenia przez ostatnią pacjentkę). Mediana okresu obserwacji w analizie długoterminowej: 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T.		
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 (tpCR) 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-PT do IV-P+T 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 tpCR 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:		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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*)

- minimalne stężenie trastuzumabu w surowicy (C_{trough} trastuzumabu) w cyklu 7 (przed dawką w cyklu 8).

Drugorzędowe punkty końcowe nieuwzględnione w hierarchii testów statystycznych:

- całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – ang. *total pathological complete response*);
- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. *invasive disease-free survival*);
- IDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu;
- przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS – *event-free survival*);
- EFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu;
- czas do wznowy odległej (DRFI – ang. *distant recurrence-free interval*);
- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*);
- 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);
- 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 neoadjuwant-adjuwant (wyniki dla skuteczności i farmakokinetyki dostępne tylko z etapu neoadjuwantowego) jedną z dwóch postaci terapii pertuzumab + trastuzumab (4 cykle w leczeniu neoadjuwantowym, tj. 5–8 cykle systemowego leczenia neoadjuwantowego i 14 cykli w leczeniu adjuwantowym):

- **Interwencja (grupa SC-FDC-PT):** 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+T):** terapia prowadzona z zastosowaniem odrębnych preparatów do wlewów dożylnych; dawkowanie (pertuzumab + trastuzumab): 840 mg + 8 mg/kg – dawka nasycająca i 420 mg + 6 mg/kg – dawki podtrzymujące; w etapie adjuwantowym 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 → paklitaksel (qw) x12 [doksorubicyna: 60 mg/m², cyklofosfamid: 600 mg/m², paklitaksel: 80 mg/m² +/- G-CSF[^]];

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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*)

- AC (q3w) x4 → docetaksel (q3w) x4 [doksorubicyna: 60 mg/m², cyklofosfamid: 600 mg/m², docetaksel: 75 mg/m² → 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 neoadjuwantowego, 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 adjuwantowej terapii anty-HER2 i HT.

Inne terapie – dozwolone: antykoncepcja – wyłącznie skuteczne metody antykoncepcji niehormonalnej, antagoniści H₁ i H₂, 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 neoadjuwantową 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 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 adjuwantowego, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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*)

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 gruboigłowej) lub wczesny (stadium II–IIIC, tj. T2–T4 przy dowolnym N lub dowolne T przy N1–3, M0), jednostronny
- guz pierwotny >2 cm średnicy lub zajęte węzły chłonne (w ocenie klinicznej lub radiologicznej; zajęcie węzłów chłonnych potwierdzone badaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym)
- znany stan receptorów hormonalnych (potwierdzony centralnie, „dodatni” – określony jako znany–ER-dodatni lub znany–PgR-dodatni albo „ujemny” – znany–ER-ujemny i znany PgR-ujemny)
- ECOG ≤1
- zdolność do przestrzegania protokołu badania
- zgoda na poddanie się amputacji piersi lub leczeniu chirurgicznemu oszczędzającemu pierś po leczeniu neoadjuwantowym
- 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

Kryteria wykluczenia	▪ rak piersi przerzutowy (stadium IV) ▪ wielośrodkowy rak piersi, o ile wszystkie guzy nie są HER2-dodatnie ▪ obustronny rak piersi ▪ inwazyjny rak piersi w wywiadzie ▪ wcześniejsze leczenie systemowe, stosowane jako terapia lub prewencja raka piersi lub radioterapia onkologiczna ▪ ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi ▪ upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita >1,25xGGN^{^^}, AST i/lub ALT >1,25xGGN, albuminy <25 g/l), nerek (kreatynina >1,5xGLN) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilii <1,5x10⁹/l, płytki <100x10⁹/l, hemoglobina <9 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-PT (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+T (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%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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*)

Wyjściowe różnice między grupami Grupy SC-FDC-PT i IV-P+T były zrównoważone pod względem cech demograficznych, jak i charakterystyki guza, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji *per protocol* 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 (<i>Tan 2021</i>)				
	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja oceny farmakokinetycznej (<i>per-protocol</i>)	Ukończony etap leczenia neoadju- wantowego	Przeprowadzone leczenie chirurgiczne	Trwające leczenie adjuwantowe
SC-FDC-PT	248 (100%)	206 (83,1%)	234 (94,4%)	234 (94,4%)	228 (91,9%)
IV-P+T	252 (100%)	203 (80,6%)	242 (96%)	239 (94,8%)	229 (90,9%)

Analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32</i>)					
	Ukończone leczenie neoadjuwantowe	Przebyte leczenie chirurgiczne	Ukończone leczenie adjuwantowe	Ukończenie udziału w badaniu (obserwacja kompletna)	Utrata z obserwacji
SC-FDC-PT	248 (100%)	234 (94,4%*)	234 (94,4%*)	241 (97,2%*)	13 (5,2%*)
IV-P+T	252 (100%)	242 (96,0%*)	239 (94,8%*)	247 (98,0%*)	12 (4,8%*)

Wyniki					
--------	--	--	--	--	--

ANALIZA GŁÓWNA – LECZENIE NEOADJUWANTOWE (*Tan 2021*)

Profil farmakokinetyczny (ocena w 7 cyklu, przed dawką w cyklu 8, SC-FDC-PT vs IV-P+T, 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);
- AUC_{0-21} [µg/ml/dzień] pertuzumabu: GM (%CV) = 2440 (26,2) vs 2440 (24,2); GMR (90% CI) = 1,00 (0,96 ; 1,05);
- AUC_{0-21} [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-PT vs IV-P+T)

- tpCR, 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-PT vs IV-P+T)

- ≥ 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%);

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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*)

- 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 NEOADJUWANTOWE, ADJUWANTOWE I OGÓŁEM (*Im 2021*)

Bezpieczeństwo – neoadjuwant (SC-FDC-PT vs IV-P+T)

- ≥ 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 – adjuwant (SC-FDC-PT vs IV-P+T)

- ≥ 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-PT vs IV-P+T)

- ≥ 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%).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

ANALIZA DŁUGOTERMINOWA – LECZENIE NEOADJUWANTOWE, ADJUWANTOWE, OGÓŁEM, OBSERWACJA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA (Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854)

Skuteczność – neoadjuwant, adjuwant, obserwacja po zakończeniu leczenia (SC-FDC-PT vs IV-P+T)

- 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-PT vs IV-P+T, 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 – adjuwant + neoadjuwant (SC-FDC-PT vs IV-P+T)

- ≥ 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%);
- ≥ 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;

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*)

- 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 – adjuwant (SC-FDC-PT vs IV-P+T)

- 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-PT vs IV-P+T)

- 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 neoadjuwantowego (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.);
 - 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 neoadjuwantowego (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 neoadjuwantowego, adjuwantowego 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-PT i IV-P+T), 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 wcześniej 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-PT.

* obliczenia własne, na podstawie dostępnych danych

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.7.2 Badanie PHranceSCa

Tabela 176. Charakterystyka badania PHranceSCa.

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: <i>O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023</i> ; doniesienia konferencyjne: <i>O'Shaughnessy 2023</i> ; dane z rejestrów badań klinicznych: <i>EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>)			
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 adjuwantowego + faza kontynuacji leczenia adjuwantowego – do 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadjuwantowym i fazą <i>cross-over</i>) + minimum 3 lata obserwacji po ukończeniu leczenia w badaniu (3 lata od randomizacji ostatniej pacjentki). Mediana okresu obserwacji w analizie długoterminowej: 37,1 (zakres: 7–45) mies. w grupie SC-FDC-PT → IV-P+T i 36,3 (zakres: 6–44) mies. w grupie IV-P+T → SC-FDC-PT.		
Oszacowanie wielkości próby	Odpowiednio do głównego celu badania [ocena odsetka chorych wyrażających preferencję wobec SC-FDC-PT względem IV-P+T] i przyjętej metodyki analizy danych (statystyki opisowe) oszacowanie liczebności próby przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące zakładanego odsetka pacjentek preferujących postać SC-FDC-PT, granic 95% CI wokół tego parametru i zakładanego odsetka chorych, które nie udzieliły odpowiedzi na pytanie o preferencję; na tej podstawie zaplanowano włączenie do badania min. 140 pacjentek.		
Analiza statystyczna	- Stosowano wyłącznie statystyki opisowe. - Wynik oceny I-rzędowego punktu końcowego badania (odsetek chorych deklarujących preferencję postaci SC-FDC-PT 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-PT vs IV-P+T) 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-PT 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 adjuwantowego; - 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 wolne od choroby inwazyjnej (IDFS – ang. <i>invasive disease-free survival</i>); - IDFS z uwzględnieniem kolejnego pierwotnego raka w innym umiejscowieniu; - przeżycie wolne od 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];		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*);
- bezpieczeństwo.

Interwencja i komparatory

Leczenie anty-HER2 adjuwantowe (wcześniej – poza protokołem, tj. przed włączeniem do badania: neoadjuwant pertuzumab + trastuzumab + CTH oraz radykalne leczenie chirurgiczne), dwoma postaciami postaci terapii pertuzumab + trastuzumab:

- **Interwencja (okres leczenia SC-FDC-PT 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+T 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:

- Grupa A: IV-P+T (cykl 1-3) → SC-FDC-PT (cykl 4-6);
- Grupa B: SC-FDC-PT (cykl 1-3) → IV-P+T (cykl 4-6).

Faza kontynuacji leczenia: pozostałe cykle leczenia adjuwantowego (do dopełnienia 18 cykli leczenia anty-HER2, łącznie z leczeniem neoadjuwantowym i fazą *cross-over*), podawano zgodnie z wyborem pacjentki, w postaci SC-FDC-PT lub IV-P+T. 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 neoadjuwantowa 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: adjuwantowej 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 adjuwantowego, 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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

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 neoadjuwantowego pertuzumabem i trastuzumabem (w leczeniu neoadjuwantowym dopuszczalne było wyłączenie stosowanie oryginalnych produktów leczniczych, zawierających pertuzumab – Perjeta i trastuzumab – Herceptin IV lub Herceptin SC; nie było dozwolone stosowanie produktów biopodobnych; liczba cykli leczenia anty-HER2 podawana w okresie przedoperacyjnym nie była określona protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki) oraz chemioterapii neoadjuwantowej (schemat chemioterapii neoadjuwantowej nie był określony protokołem badania – decyzja lekarza i pacjentki), a następnie leczenia chirurgicznego raka piersi; leczenie adjuwantowe w ramach badania mogło być rozpoczęte po upływie ≥ 2 tyg. od leczenia chirurgicznego, ale ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego ▪ 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 adjuwantowego w okresie ≤ 9 tyg. od podania ostatniej dawki systemowego leczenia neoadjuwantowego ▪ brak planu podawania chemioterapii adjuwantowej (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 neoadjuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem oraz chemioterapii zastosowanych w leczeniu aktualnie leczonego raka piersi ▪ ciężkie schorzenia kardiologiczne lub inne poważne choroby układowe, mogące powodować zakłócenia w prowadzeniu zaplanowanego leczenia raka piersi ▪ komorowe zaburzenia rytmu serca lub czynniki ryzyka takich zaburzeń w wywiadzie ▪ upośledzona czynność wątroby (bilirubina całkowita $>1,25 \times \text{GGN}$ [u chorych z zespołem Gilberta dopuszczano poziom do $2 \times \text{GGN}$], AST i/lub ALT $>1,25 \times \text{GGN}$, albuminy $<25 \text{ g/l}$), nerek (kreatynina $>1,5 \times \text{GLN}$) lub szpiku kostnego (całkowita liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/\text{l}$, płytki $<100 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobina $<9 \text{ g/dl}$)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- inne nowotwory złośliwe, aktywne lub w wywiadzie (w okresie 5 lat do włączenia do badania), z wyjątkiem właściwie leczonych nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry i/lub raków *in situ*, lub raka macicy w stadium I
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji (ITT)	Wiek [lata], średnia (SD)	Masa ciała [kg], średnia (SD)	Rasa biała, n (%)	Ujemny stan receptorów hormonalnych, n (%)	Odpowiedź patologiczna na leczenie neoadjuwantowe: tpCR, n (%)
IV-P+T→SC-FDC-PT (N = 80)	49,4 (11,6)	67,36 (12,08)	62 (77,5%)	27 (33,8%)	52 (65,0%)
SC-FDC-PT→IV-P+T (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+T (grupa A) były zbliżone pod względem demograficznym i klinicznym do grupy rozpoczynającej leczenie adjuwantowe od terapii SC-FDC-PT (grupa B), z wyjątkiem niższych w grupie A vs B odsetków chorych rasy białej i chorych, które otrzymały przedoperacyjnie <4 cykli leczenia anty-HER2 (odpowiednio 77,5% vs 84% oraz 6,3% vs 12,5%). Odsetek chorych, u których uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym był w obu grupach zbliżony.				
Przebieg chorych, n (%)	Analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021a</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+T→SC-FDC-PT	80 (100%)	80 (100%)	34 (42,5%)	0 (0%)	
SC-FDC-PT→IV-P+T	80 (100%)	80 (100%)	36 (45,0%)	0 (0%)	
	Analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2025</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+T→SC-FDC-PT	78 (97,5%*)	73 (91,3%*)	73 (91,3%*)	2 (2,5%*)	
SC-FDC-PT→IV-P+T	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 2021a, 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 (%) [95% CI]: 136/160 (85,0%) [78,51; 90,15], 22/160 (13,8%) [0,000000; 999999], 2/160 (1,3%) [0,000000; 999999];
- PPQ 2: Określenie siły preferencji wobec do 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%);

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- 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 adjuwantowego 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-PT vs IV-P+T; 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-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - bardzo zadowolona: 41/160 (25,6%) vs 92/160 (57,5%);
 - zadowolona: 67/160 (41,9%) vs 49/160 (30,6%);
- TASQ 5: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy czuły się ograniczone podczas podania leku – SC-FDC-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - zupełnie nie: 114/160 (71,3%) vs 55/160 (34,4%)
 - trochę tak: 3/160 (1,9%) vs 29/160 (18,1%)
 - dość ograniczona: 5/160 (3,1%) vs 19/160 (11,9%)
- TASQ 8: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy w związku z podaniem leku tracą lub zyskują czas na inne sprawy – SC-FDC-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - Tracę dużo czasu: 1/160 (0,6%) vs 34/160 (21,3%)
 - Tracę trochę czasu: 13/160 (8,1%) vs 63/160 (39,4%)
 - Zyskuję trochę czasu: 42/160 (26,3%) vs 3/160 (1,9%)
 - Zyskuję dużo czasu: 55/160 (34,4%) vs 4/160 (2,5%)
- TASQ 9: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie o ocenę, czy miały wystarczającą ilość czasu na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o swojej chorobie – SC-FDC-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - „Tak, miałam wystarczająco dużo czasu”: 144/160 (90,0%) vs 132/160 (82,5%);
- TASQ 10: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie, czy wlew dożylny [TASQ-IV] / wstrzyknięcie podskórne [TASQ-SC] miały wpływ na czas przeznaczony na rozmowę z pielęgniarką i/lub lekarzem o ich chorobie lub innych kwestiach – SC-FDC-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - tak: 21/160 (13,1%) vs 32/160 (20,0%);
 - nie: 136/160 (85,0%) vs 127/160 (79,4%);
- TASQ 11: odsetek pacjentek wg odpowiedzi na pytanie dotyczące preferowanej drogi podania leczenia przeciwnowotworowego – SC-FDC-PT vs IV-P+T; n*/N (%):
 - podanie IV: 15/160 (9,4%) vs 19/160 (11,9%);
 - 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)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego, ocena w każdym cyklu fazy *cross-over* (1–6) – SC-FDC-PT vs IV-P+T; zakres median [min.]:
 - czas zakładania dostępu żylnego (jeśli wymagane było założenie nowego dostępu): nd. vs 3–42;
 - czas podawania leków: 7-8 vs 60–150;
 - czas przebywania pacjentki w gabinecie zabiegowym: 33–50 vs 130–300;
 - czas przygotowywania leków do podania (w pokoju przygotowywania leków): 5,0 vs 15,0–20,0;
- „Wskaż proszę, w jakim stopniu zgodził(a)byś lub nie zgodził(a)byś się z poniższymi stwierdzeniami, gdyby wszystkie podania IV-P+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:” [gabinet zabiegowy] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n*/N (%):
 - „pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PT poza pokojem wlewnym”: 34/159 (21,4%) + 36/159 (22,6%);
 - „droga podania SC-FDC-PT pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia”: 45/159 (28,3%) + 72/159 (45,3%);
 - „więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewnym”: 48/159 (30,2%) + 59/159 (37,1%);
 - „kolejka oczekujących na leczenie IV-P+T w pokoju wlewnym uległaby skróceniu”: 44/159 (27,7%) + 56/159 (35,2%);
 - „zasoby ludzkie zostałyby przydzielone do innych jednostek szpitala”: 24/159 (15,1%) + 31/159 (19,5%);
 - „czas na kontakt pacjentek z personelem medycznym byłby nadal wystarczający”: 51/159 (32,1%) + 62/159 (39,0%);
 - „personel poświęcałby więcej czasu na kształcenie/rozwój”: 34/159 (21,4%) + 50/159 (31,4%);
 - „personel poświęcałby więcej czasu na zadania administracyjne dotyczące chorych leczonych H+P”: 32/159 (20,1%) + 48/159 (30,2%);
 - „pacjentki spędzałyby mniej czasu w ośrodku”: 40/159 (25,2%) + 96/159 (60,4%);
 - „podawanie terapii we wstrzyknięciach SC-FDC-PT 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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:” [pokój przygotowywania leków] – odp. „zgoda” + „zdecydowana zgoda”; n*/N (%):
 - „zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece”: 46/160 (28,8%) + 81/160 (50,6%);
 - „czynności związane z podawaniem SC-FDC-PT zajmowałyby mniej czasu”: 29/160 (18,1%) + 74/160 (46,3%);
 - „postać SC-FDC-PT daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami”: 42/160 (26,3%) + 78/160 (48,8%);
 - „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PT możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu”: 37/160 (23,1%) + 90/160 (56,3%);
 - „dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PT możliwe będzie ograniczenie marnowania leków”: 35/160 (21,9%) + 88/160 (55,0%);
 - „dzięki brakowi konieczności przygotowywania roztworu, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PT będzie wymagało mniej miejsca w aptece”: 39/160 (24,4%) + 77/160 (48,1%);
 - „ograniczone zostaną procedury przygotowania leków i związane z tym zaangażowanie czasu personelu”: 50/160 (31,3%) + 78/160 (48,8%);
- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii była:” [gabinet zabiegowy] – odp. „SC-FDC-PT”, „IV-P+T”; n*/N (%):
 - najwygodniejsza dla pacjentki: 138/159 (86,8%), 6/159 (3,8%);
 - najlepsza z perspektywy optymalizacji opieki nad chorymi w Twoim ośrodku: 126/159 (79,2%), 4/159 (2,5%);
 - zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania: 152/159 (95,6%), 0/159 (0%);
 - w odniesieniu do podawania leków wymagała najmniejszego zużycia zasobów: 137/159 (86,2%), 1/159 (0,6%);
 - preferowana przez pacjentki: 123/159 (77,4%), 10/159 (6,3%);

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a*, *O'Shaughnessy 2025*, *Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30*, *NCT03674112*)

- „Wracając do sesji leczenia P+H wskaż proszę, która z metod leczenia w Twojej opinii:” [pokój przygotowywania leków] – odp. „SC-FDC-PT”, „IV-P+T”; n*/N (%):
 - zajmowała najmniej czasu, od rozpoczęcia do zakończenia podania (z wyłączeniem obserwacji po podaniu leku): 140/160 (87,5%), 1/160 (0,6%);
 - 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-PT swoim pacjentkom?”; n*/N (%):
 - zawsze: 107/159 (67,3%);
 - czasami: 48/159 (30,2%).

Bezpieczeństwo – faza cross-over (SC-FDC-PT vs IV-P+T), n/N (%*):

- ≥1 zdarzenie niepożądane (AE): 120/160 (75,0%) vs 113/160 (70,6%);
- AEs prowadzące do zgonu: 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5: 4/160 (2,5%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥1 AE w stopniu 3-5 związane z leczeniem: 1/160 (0,6%) vs 1/160 (0,6%);
- AEs kardiologiczne (w tym spadek LVEF): 5/160 (3,1%) vs 3/160 (1,9%);
- ≥1 ciężkie AE: 2/160 (1,3%) vs 6/160 (3,8%);
- ≥1 AE o podejrzanym związku z leczeniem: 58/160 (36,3%) vs 30/160 (18,8%);
- Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości: 3/160 (1,9%) vs 0/160 (0,0%);
- Reakcje związane z podaniem (ARR) ogółem: 38/160 (23,8%) vs 9/160 (5,6%);
- Reakcje związane z podaniem (ARR) w stopniu ≥3: 0/160 (0,0%) vs 0/160 (0,0%);
- Zaburzenia czynności serca ogółem: 4/160 (2,5%) vs 5/160 (3,1%);
- Zaburzenia czynności serca w stopniu ≥3: 0/160 (0,0%) vs 1/160 (0,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) ogółem: 11/160 (6,9%) vs 25/160 (15,6%);
- Zdarzenie płucne (ARRs) w stopniu ≥3: 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- Miejscowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 36/160 (22,5%) vs 1/160 (0,6%);
- Systemowa reakcja związana z wstrzyknięciem/wlewem: 3/160 (1,9%) vs 6/160 (3,8%);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków stosowanych w badaniu: 1/160 (0,6%) vs 0/160 (0,0%);
- ≥1 nieciężkie AE (występujące u ≥5% pacjentek w badaniu): 77/160 (48,1%) vs 57/160 (35,6%);
- Nieciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 36/160 (22,5%) vs 0/160 (0,0%).

ANALIZA DŁUGOTERMINOWA (*O'Shaughnessy 2025*, *EU-CTR 2018-002153-30*, *NCT03674112*)

Skuteczność – adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia (IV-P+T→SC-FDC-PT / SC-FDC-PT→IV-P+T / 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 (adjuwantowego) (SC-FDC-PT vs IV-P+T); 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;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- ≥ 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%);
 - 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, pochodzą z następujących źródeł:
 - *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'Shaughnessy 2025, 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: 17 listopada 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 2020* – 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-PT i IV-P+T 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).
- Ocenę HRQoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 przeprowadzono w populacji ITT, u pacjentek z przeprowadzonym pomiarem wyjściowym i ≥ 1 późniejszym pomiarem QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.

PHranceSCa [NCT03674112, EudraCT 2018-002153-30] (publikacje pełnotekstowe: *O'Shaughnessy 2021a, O'Shaughnessy 2025, Swain 2023*; doniesienia konferencyjne: *O'Shaughnessy 2023*; dane z rejestrów badań klinicznych: *EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112*)

- Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie z otrzymanym leczeniem; ocena w trakcie całego okresu leczenia (faza *cross-over* i faza kontynuacji leczenia adjuwantowego).
- Z uwagi na zastosowany schemat *cross-over*, porównanie postaci terapii SC-FDC-PT versus IV-P+T 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 wylosowaną sekwencją terapii zastosowaną w fazie *cross-over* (IV-P+T→SC-FDC-PT lub SC-FDC-PT→IV-P+T) 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

17.1.1 Ocena RoB2

17.1.1.1 Ocena badania FeDeriCa

Tabela 177. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: całkowita odpowiedź patologiczna.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PT vs IV-P+T	
Oceniany punkt końcowy	Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR)	
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, protokoły 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		preparatu złożonego do podań podskórnych lub odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 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-PT i IV-P+T.
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 neoadjuwantowego [ocena skuteczności całości terapii, z uwzględnieniem leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego 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 178. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
---------	-----------	-----------

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PT vs IV-P+T	
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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, możliwa była zmiana postaci trastuzumabu na podskórną (wg decyzji

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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; w analizie pierwotnej odpowiednio 1,6% i 1,2% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T, a w analizie długoterminowej odpowiednio 5,2% i 4,8% w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T.
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 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		
Średnie		

Tabela 179. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: farmakokinetyka.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		FeDeriCa
Oceniane porównanie		SC-FDC-PT vs IV-P+T
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, protokoły 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		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 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-PT i IV-P+T.
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 180. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PT vs IV-P+T	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od choroby 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	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół 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 neoadjuwantowego 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 neoadjuwantowego (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-PT i IV-P+T (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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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-PT i IV-P+T (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-PT i IV-P+T.
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 181. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PT vs IV-P+T	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od 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, protokoły badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do grup równoległych), z permutacją i stratyfikacją wg

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT i IV-P+T (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		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Niskie

Tabela 182. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FeDeriCa	
Oceniane porównanie	SC-FDC-PT vs IV-P+T	
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, 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 neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

odrębnymi preparatami (pertuzumabem IV i trastuzumabem IV lub SC [w etapie leczenia neoadjuwantowego w grupie kontrolnej {IV-P+T} stosowano wyłącznie dożylną postać trastuzumabu, natomiast po leczeniu chirurgicznym, w okresie leczenia adjuwantowego, 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-PT i IV-P+T (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	Tak	Protokół badania został opublikowany (w zakresie większości treści) w załączeniu do publikacji opisującej wyniki. Porównanie zakresu planowanej

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		
Niskie		

17.1.1.2 Ocena badania PHranceSCa

Tabela 183. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		PHranceSCa
Oceniane porównanie		SC-FDC-PT vs IV-P+T
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 neoadjuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe (tpCR / brak tpCR), 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		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. 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 184. 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-PT vs IV-P+T	
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, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>ClinicalTrials.gov</i>)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja komputerowa (do sekwencji leczenia), ze stratyfikacją wg następujących czynników: schemat neoadjuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe (tpCR / brak tpCR), 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. 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 <i>cross-over</i> odpowiedzią na pytanie kwestionariuszowe (pyt. 1 kwestionariusza PPQ: „Zważywszy na wszystko, którą drogę podania preferujesz?”); pacjentki oceniały także siłę i przyczyny wskazanej preferencji.
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-PT), jednak wskazana kwestionariuszowo preferencja była następnie (po ukończeniu 6 cykli fazy <i>cross-over</i>) potwierdzana obiektywnie, rzeczywistym wyborem pacjentki (kontynuacja leczenia adjuwantowego była prowadzona jako SC-FDC-PT lub IV-P+T, zgodnie z wyborem pacjentki); ponadto w obu fazach leczenia stosowano te same, znane substancje czynne, o tej samej oczekiwanej skuteczności; ryzyko zaktócenia 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 185. 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-PT vs IV-P+T	
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 neoadjuwantowej CTH (antracykliny + taksany / karboplatyna + taksany / wyłącznie taksany), odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe (tpCR / brak tpCR), 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

**Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)**

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		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. 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	
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, 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		

17.1.2 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 pracołłonność 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).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.1.2.1 Kwestionariusz PPQ

Kwestionariusz *Patient Preference Questionnaire* (PPQ) służy do oceny preferencji pacjenta względem drogi podania leku (O'Shaughnessy 2021). 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 do 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

17.1.2.2 Kwestionariusz TASQ

Kwestionariusz *the Therapy Administration Satisfaction Questionnaire* (TASQ) służy do oceny satysfakcji pacjenta (O'Shaughnessy 2021). 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

17.1.2.3 Kwestionariusz HCPQ

Kwestionariusz *Healthcare Professional Questionnaires* (HCPQ) służy do oceny drogi podania przez personel medyczny (O'Shaughnessy 2021). 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- 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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”, możliwe odpowiedzi:

- Pacjentki przyjmowałyby SC-FDC-PT poza pokojem wlewów.
- Droga podania SC-FDC-PT pozwoli na bardziej elastyczne planowanie leczenia.
- Więcej pacjentek byłoby poddawanych terapii w pokoju wlewów.
- Kolejka oczekujących na leczenie IV-P+T 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-PT 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+T zostały zamienione na podania SC-FDC-PT:”, możliwe odpowiedzi:

- Zwiększeniu ulegnie dyspozycyjność personelu w zakresie innych zadań w aptece.
- Czynności związane z podawaniem SC-FDC-PT zajmowałyby mniej czasu.
- Postać SC-FDC-PT daje personelowi większą elastyczność w zarządzaniu swoimi zadaniami.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PT możliwe będzie uniknięcie potencjalnych błędów w dawkowaniu.
- Dzięki postaci gotowej do podania (*ready-to-use*) SC-FDC-PT możliwe będzie ograniczenie marnowania leków.
- Dzięki brakowi konieczności rozcieńczania leku, przechowywanie produktów związanych ze stosowaniem SC-FDC-PT 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:

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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-PT
- IV-P+T
- 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-PT
- IV-P+T
- Nie ma różnicy
- Brak odpowiedzi.

W kwestionariuszu zbierano również deklaracje personelu medycznego opiekującego się pacjentkami w odniesieniu do drogi podania terapii, którą polecałoby swoim pacjentkom – gabinet zabiegowy:

HCPQ 8: „Jak często w przyszłości polecałbyś/polecałabyś podanie SC-FDC-PT swoim pacjentkom?”:

- Zawsze
- Czasami
- Nigdy
- Brak odpowiedzi.

17.1.2.4 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).

17.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

17.2.1 APHINITY

Tabela 186. Ocena ROB2 badania APHINITY.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	APHINITY	
Oceniane porównanie	P+T+CTH vs PBO+T+CTH	
Oceniany punkt końcowy	IDFS, OS, jakość życia i 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, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>clinicaltrials.gov</i>), doniesienia konferencyjne.	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu systemu internetowego. Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji: stan węzłów chłonnych (brak zajętych węzłów i guz ≤ 1 cm, brak zajętych węzłów i guz > 1 cm, 1-3 zajęte węzły lub ≥ 4 zajęte węzły chłonne), rodzaj chemioterapii adjuwantowej (z lub bez antracyklin), stan receptorów hormonalnych guza (ER-ujemny i PgR-ujemny lub ER-/PgR-dodatni), region geograficzny (USA, Kanada/Europa Zachodnia/Australia i Nowa Zelandia/Afryka Południowa, Europa Wschodnia, Azja-Pacyfik lub Ameryka Łacińska) i wersja protokołu obowiązującego przy włączaniu pacjentki (pierwotny A lub zmodyfikowany B).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zgodnie z protokołem badania alokacja była przeprowadzana przez internetowy system randomizacji.
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?	Nie	Zgodnie z protokołem pacjentki, badacze, personel uczestniczący w badaniu i sponsor byli zaślepieni w zakresie przydzielonego leczenia. Preparaty pertuzumabu i placebo przygotowano tak, by

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

		niemożliwe było ich rozróżnienie przez osoby zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zgodnie z protokołem pacjentki, badacze, personel uczestniczący w badaniu i sponsor byli zaślepieni w zakresie przydzielonego leczenia. Preparaty pertuzumabu i placebo przygotowano tak, by niemożliwe było ich rozróżnienie przez osoby zaślepienie.
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	IDFS, OS i jakość życia – analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji. Bezpieczeństwo – populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (zgodnie z otrzymanym leczeniem).
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	IDFS, OS – przepływ pacjentów został opisany, powody zakończenia terapii były podobne między badanymi grupami. Analizy przeprowadzono w populacji ITT, czyli pacjentów poddanych randomizacji, co dodatkowo zmniejsza ryzyko błędu związanego z niekompletnością wyników. W grupie P+T+CTH żadna pacjentka nie została utracona z obserwacji (ang. lost to follow-up), natomiast w grupie kontrolnej utracono z obserwacji 1 (<0,1%) pacjentkę. Jakość życia – uwzględniono pacjentów z populacji ITT, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PROs po rozpoczęciu leczenia. Bezpieczeństwo – populacja pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (zgodnie z otrzymanym leczeniem).
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 zgodnie ze ściśle określonymi kryteriami.

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?	-	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	brak
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 dla wszystkich punktów końcowych		
Niskie		

17.2.2 PEONY

Tabela 187. Ocena ROB2 badania PEONY.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	PEONY	
Oceniane porównanie	P+T+CTH vs PBO+T+CTH	
Oceniany punkt końcowy	EFS, DFS, bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
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, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie jest opisane jako randomizowane. Protokół określa stosunek randomizacji 2:1.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano system interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej (IxRS) do przypisania pacjentów do grup, co zapewnia ukrycie alokacji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka demograficzna i wyjściowa była dobrze zbalansowana między grupami terapeutycznymi.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Protokół zapewnia, że personel badawczy pozostawał zaślepiiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	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	Główne analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
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 analizie długoterminowej (mediana obserwacji 62,9 miesiąca) uwzględniono dane od niemal wszystkich pacjentów. Przypadki utraty z obserwacji (<i>censored data</i>) były monitorowane zgodnie ze standardowymi metodami analizy przeżycia (Kaplan-Meier). Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (<i>Safety Population</i>).
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	Oceniane punkty końcowe miały jasno zdefiniowane w protokole definicje, z dokładnie określonymi kryteriami oceny
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Taka sama metoda pomiaru w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Osoby oceniające punkty końcowe nie były świadome stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
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	Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych przedstawiono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych przedstawiono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

17.1 Wyniki analiz w podgrupach populacji ITT włączonych badań

17.1.1 APHINITY

17.1.1.1 IDFS

Tabela 188. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: IDFS.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI)
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i>	Wszystkie pa- cjentki	171/2400 (7,1%)	94,1%	210/2404 (8,7%)	93,2%	0,82 (0,67; 1,00)^
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>		221/2400 (9,2%)	bd.	287/2404 (11,9%)	bd.	0,77 (0,65; 0,92)^
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i>		267/2400 (11,1%)	bd.	342/2404 (14,2%)	bd.	bd.
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl 2025</i>		303/2400 (12,6%)	bd.	379/2404 (15,8%)	bd.	0,80 (0,69; 0,93)^
Status receptorów hormonalnych						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,54)	Dodatni	100/1536 (6,5%)	3-letnie: 94,79%^^	119/1546 (7,7%)	3-letnie: 94,37%^^	0,86 (0,66; 1,13), p = 0,277
	Ujemny	71/864 (8,2%)	3-letnie: 92,77%^^	91/858 (10,6%)	3-letnie: 91,17%^^	0,76 (0,56; 1,04), p = 0,085
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,52)	Dodatni	131/1536 (8,5%)	6-letnie: 91,16%	181/1546 (11,7%)	6-letnie: 88,16%	0,73 (0,59; 0,92)
	Ujemny	90/864 (10,4%)	6-letnie: 89,51%	106/858 (12,4%)	6-letnie: 87,04%	0,83 (0,63; 1,10)
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl 2024</i> (test interakcji p = 0,59*)	Dodatni	161/1536 (10,5%)	8-letnie: 88,94%	216/1546 (14,0%)	8-letnie: 86,09%	0,75 (0,61; 0,92)
	Ujemny	106/864 (12,3%)	8-letnie: 87,54%	126/858 (14,7%)	8-letnie: 85,16%	0,82 (0,64; 1,06)
Rozmiar guza						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,20)	< 2 cm	41/977 (4,2%)	3-letnie: 97,0%	64/944 (6,8%)	3-letnie: 94,6%	0,62 (0,42; 0,92)
	2 do 5 cm	108/1273 (8,5%)	3-letnie: 92,5%	115/1283 (9,0%)	3-letnie: 93,0%	0,96 (0,74; 1,24)
	≥ 5 cm	22/147 (15,0%)	3-letnie: 87,5%	31/174 (17,8%)	3-letnie: 87,5%	0,85 (0,49; 1,47)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI)
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,25*)	< 2 cm	61/977 (%*)	bd.	92/944 (%*)	bd.	0,64 (0,46; 0,88)
	2 do 5 cm	134/1273 (%*)	bd.	152/1283 (%*)	bd.	0,89 (0,71; 1,13)
	≥ 5 cm	26/147 (%*)	bd.	43/174 (%*)	bd.	0,72 (0,44; 1,16)
Chemioterapia adjuwantowa						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 1,0)	Antracykliny	139/1865 (7,5%)	93,8%	171/1877 (9,1%)	93,0%	0,82 (0,66; 1,03)
	Inne chemio- terapeutyki	32/535 (6,0%)	94,9%	39/527 (7,4%)	94,0%	0,82 (0,51; 1,31)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,64*)	Antracykliny	181/1865 (9,7%*)	bd.	230/1877 (12,3%*)	bd.	0,79 (0,65; 0,96)
	Inne chemio- terapeutyki	40/535 (7,5%*)	bd.	57/527 (10,8%*)	bd.	0,71 (0,47; 1,06)
Rekrutacja według wersji protokołu						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,69)	Wersja A	120/1828 (6,6%)	94,7%	143/1827 (7,8%)	94,1%	0,84 (0,66; 1,08)
	Wersja B	51/572 (8,9%)	91,9%	67/577 (11,6%)	90,6%	0,77 (0,53; 1,11)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,89*)	Wersja A	152/1828 (8,3%*)	bd.	196/1827 (10,7%*)	bd.	0,78 (0,63; 0,96)
	Wersja B	69/572 (12,1%*)	bd.	91/577 (15,8%*)	bd.	0,76 (0,55; 1,04)
Status menopauzalny w momencie skryningu						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,07)	Kobiety przed menopauzą	93/1152 (8,1%)	93,5%	96/1173 (8,2%)	93,7%	0,99 (0,75; 1,32)
	Kobiety po menopauzie	78/1242 (6,3%)	94,5%	113/1220 (9,3%)	92,7%	0,68 (0,51; 0,91)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,47*)	Kobiety przed menopauzą	110/1152 (9,5%*)	bd.	135/1173 (11,5%*)	bd.	0,83 (0,65; 1,07)
	Kobiety po menopauzie	111/1242 (8,9%*)	bd.	149/1220 (12,2%*)	bd.	0,73 (0,57; 0,93)
Wiek [lata]						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i> (test interakcji p = 0,78)	< 40	30/326 (9,2%)	93,4%	32/327 (9,8%)	93,1%	0,96 (0,59; 1,59)
	40-49	48/708 (6,8%)	94,5%	53/702 (7,5%)	94,3%	0,89 (0,60; 1,32)
	50-64	69/1051 (6,6%)	94,3%	91/1082 (8,4%)	93,3%	0,78 (0,57; 1,07)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Oceniana grupa	P+T+CTH		PBO+T+CTH		HR (95% CI)
		n/N (%)	% x-letnie IDFS	n/N (%)	% x-letnie IDFS	
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i> (test interakcji p = 0,65*)	≥ 65	24/315 (7,6%)	92,9%	34/293 (11,6%)	90,6%	0,72 (0,41; 1,17)
	< 40	38/236 (16,1%*)	bd.	40/327 (12,2%*)	bd.	0,97 (0,62; 1,51)
	40-49	56/708 (7,9%*)	bd.	78/702 (11,1%*)	bd.	0,70 (0,50; 0,99)
	50-64	96/1051 (9,1%*)	bd.	125/1082 (11,6%*)	bd.	0,78 (0,60; 1,02)
	≥ 65	31/315 (9,8%*)	bd.	44/293 (15,0%*)	bd.	0,68 (0,43; 1,08)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Lambertini 2022</i> (test interakcji p = 0,53*)	≤ 40	40/387 (10,3%)	6-letnie: 89%	46/381 (12,1%)	6-letnie: 87%	0,87 (0,57; 1,33)**
	> 40	181/2013 (9,0%)	6-letnie: 91%	241/2023 (11,9%)	6-letnie: 88%	0,75 (0,62; 0,91)**
Płeć						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von Minckwitz 2017</i>	Kobiety	171/2397 (7,1%)	94,1%	209/2396 (8,7%)	93,2%	0,82 (0,67; 1,01)
74,1 miesiąca, 19.06.2019; <i>Piccart 2021</i>		221/2397 (9,2%*)	bd.	284/2396 (11,9%*)	bd.	0,78 (0,65; 0,93)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** HR bez dopasowania; HR dopasowany dla podgrupy pacjentów w wieku ≤ 40 lat wyniósł 0,86 (95% CI: 0,56; 1,32), a dla podgrupy w wieku > 40 lat 0,76 (95% CI: 0,62; 0,92);

^ różnica w stosunku do wyniku prezentowanego jako głównego wyniku analizy IDFS wynika z braku stratyfikacji przy obliczaniu HR dla porównań wykonanych w ramach analiz w podgrupach (podany wynik w całej populacji, celem porównania z rezultatami w podgrupach, również przeliczono bez wprowadzenia stratyfikacji);

^^ dane z publikacji *Loibl 2024*.

17.1.1.2 Zdarzenia kardiologiczne

Tabela 189. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: zdarzenia kardiologiczne.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Stosowanie antracyklin						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>von</i> <i>Minckwitz 2017</i>	≥ 1 AE w ≥ 3. stop- niu nasilenia (test interakcji p = 0,01*)	Tak	1133/1834 (61,8%)	1080/1894 (57,0%)	1,08 (1,03; 1,14) p = 0,0031	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 22 (13; 63) p = 0,0031
		Nie	384/528 (72,7%)	299/510 (58,6%)	1,24 (1,13; 1,36) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,20) NNH = 8 (6;

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
						12) p < 0,0001
	■ Neutropenia (test interakcji p = 0,61*)	Tak	301/1834 (16,4%)	304/1894 (16,1%)	1,02 (0,88; 1,18) p = 0,7647	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7647
		Nie	84/528 (15,9%)	73/510 (14,3%)	1,11 (0,83; 1,48) p = 0,4737	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4728
	■ Gorączka neu- tropiczna (test interakcji p = 0,04*)	Tak	235/1834 (12,8%)	204/1894 (10,8%)	1,19 (1,00; 1,42) p = 0,0534	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0532
		Nie	51/528 (9,7%)	62/510 (12,2%)	0,79 (0,56; 1,13) p = 0,1977	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1969
	■ Obniżona liczba neutrofi- lów (test interakcji p = 0,97*)	Tak	193/1834 (10,5%)	197/1894 (10,4%)	1,01 (0,84; 1,22) p = 0,9030	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9030
		Nie	35/528 (6,6%)	33/510 (6,5%)	1,02 (0,65; 1,62) p = 0,9180	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9180
	■ Biegunka (test interakcji p = 0,40*)	Tak	137/1834 (7,5%)	59/1894 (3,1%)	2,40 (1,78; 3,23) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,06) NNH = 23 (18; 35) p < 0,0001
		Nie	95/528 (18,0%)	31/510 (6,1%)	2,96 (2,01; 4,36) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
	■ Niedokrw- istość (test interakcji p = 0,66*)	Tak	74/1834 (4,0%)	56/1894 (3,0%)	1,36 (0,97; 1,92) p = 0,0741	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0734
		Nie	89/528 (16,9%)	57/510 (11,2%)	1,51 (1,11; 2,06) p = 0,0093	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (11; 68) p = 0,0081
	AEs prowadzące do zgonu (test interakcji p = 0,40*)	Tak	12/1834 (0,7%)	16/1894 (0,8%)	0,77 (0,37; 1,63) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4998
		Nie	6/528 (1,1%)	4/510 (0,8%)	1,45 (0,41; 5,10) p = 0,5639	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5603
	Główne zdarzenia kardiologiczne	Tak	15/1834 (0,8%)	7/1894 (0,4%)	2,21 (0,90; 5,42) p = 0,0819	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0756

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
101 miesięcy, 10.01.2022; <i>Loibl</i> 2024	(test interakcji p = 0,92*)	Nie	2/528 (0,4%)	1/510 (0,2%)	1,93 (0,18; 21,24) p = 0,5904	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5814
	▪ Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF (test interakcji p = 0,80*)	Tak	13/1834 (0,7%)	5/1894 (0,3%)	2,69 (0,96; 7,52) p = 0,0600	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0517
		Nie	2/528 (0,4%)	1/510 (0,2%)	1,93 (0,18; 21,24) p = 0,5904	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5814
	▪ Definitywny lub prawdopo- dobny zgon z powodu cho- roby serca	Tak	2/1834 (0,1%)	2/1894 (0,1%)	1,03 (0,15; 7,32) p = 0,9743	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9743
		Nie	0/528 (0%)	0/510 (0%)	-	-
	Drugorzędowe zdarzenia kardiolo- giczne (test interakcji p = 0,62*)	Tak	55/1834 (3,0%)	60/1894 (3,2%)	0,95 (0,66; 1,36) p = 0,7655	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7653
		Nie	9/528 (1,7%)	7/510 (1,4%)	1,24 (0,47; 3,31) p = 0,6649	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6636
	▪ AEs zakwalifi- kowane na podstawie oceny LVEF (test interakcji p = 0,82*)	Tak	46/1834 (2,5%)	44/1894 (2,3%)	1,08 (0,72; 1,62) p = 0,7129	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7130
		Nie	4/528 (0,8%)	3/510 (0,6%)	1,29 (0,29; 5,73) p = 0,7396	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7384
	▪ AEs zidentyfi- kowane przez zespół dorad- czy kardiolo- gów (test interakcji p = 0,35*)	Tak	9/1834 (0,5%)	16/1894 (0,8%)	0,58 (0,26; 1,31) p = 0,1910	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1835
		Nie	5/528 (0,9%)	4/510 (0,8%)	1,21 (0,33; 4,47) p = 0,7778	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7771
	Choroba serca prowadząca do zgonu	Tak	3/1834 (0,2%)	5/1894 (0,3%)	0,62 (0,15; 2,59) p = 0,5118	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5061
		Nie	0/528 (0%)	0/510 (0%)	-	-
	Główne zdarzenia kardiologiczne (test interakcji p = 0,99*)	Tak	17/1834 (0,9%)	9/1894 (0,5%)	1,95 (0,87; 4,36) p = 0,1039	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0991
		Nie	2/528 (0,4%)	1/510 (0,2%)	1,93 (0,18; 21,24) p = 0,5904	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5814
	Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne	Tak	14/1834 (0,8%)	5/1894 (0,3%)	2,89 (1,04; 8,01) p = 0,0411	0,00 (0,00; 0,01) NNH = 201

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
11,3 lata; 28.10.2024; <i>Loibl</i> 2025	zmniejszenie LVEF (test interakcji p = 0,76*)	Nie	2/528 (0,4%)	1/510 (0,2%)	1,93 (0,18; 21,24) p = 0,5904	(105; 2574) p = 0,0336 0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5814
		Tak	3/1834 (0,2%)	4/1894 (0,2%)	0,77 (0,17; 3,46) p = 0,7378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7365
	Definitywny lub prawdopodobny zgon z powodu choroby serca	Nie	0/528 (0%)	0/510 (0%)	-	-
		Tak	18/1834 (1,0%)	10/1894 (0,5%)	1,86 (0,86; 4,02) p = 0,1147	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1105
	■ Niewydolność serca III lub IV NYHA i istotne zmniejszenie LVEF	Tak	15/1834 (0,8%)	6/1894 (0,3%)	2,58 (1,00; 6,64) p = 0,0491	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 200 (102; 5747) p = 0,0423
	■ Definitywny lub prawdopo- dobny zgon z powodu cho- roby serca		3/1834 (0,2%)	4/1894 (0,2%)	0,77 (0,17; 3,46) p = 0,7378	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7365

* obliczono na podstawie dostępnych danych

17.1.1.3 Biegunka

Tabela 190. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: biegunka.

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Stosowanie antracyklin						
45,4 miesiąca, 16.12.2016; <i>Bines</i> 2020	Biegunka w jakim- kolwiek stopniu nasilenia (test interakcji p = 0,0006*)	Tak	1235/1834 (67%)	772/1894 (41%)	1,65 (1,55; 1,76) p < 0,0001	0,27 (0,23; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
		Nie	447/528 (85%)	314/510 (62%)	1,38 (1,27; 1,49) p < 0,0001	0,23 (0,18; 0,28) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
	Biegunka w ≥ 3 stopniu nasilenia (test interakcji p = 0,40*)	Tak	137/1834 (8%)	59/1894 (3%)	2,40 (1,78; 3,23) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,06) NNH = 23 (18; 35) p < 0,0001

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Mediana okresu obserwacji, DCO; źródło	Rodzaj AE	Oce- niana grupa	P+T+CTH, n/N (%)	PBO+T+CTH, n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		Nie	95/528 (18%)	31/510 (6%)	2,96 (2,01; 4,36) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001

17.1.2 PEONY

17.1.2.1 EFS

Tabela 191. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania PEONY: EFS.

Populacja		Wielkość podgrupy	P+T+CTH			PBO+T+CTH			HR (95% CI)
			N	ne	Mediana [mies.]	N	ne	Mediana [mies.]	
Populacja ogółem		329	110	27	no.	219	32	no.	0,53 (0,32; 0,89)
Stadium choroby	Wczesne	228	76	14	no.	152	17	no.	0,62 (0,30; 1,25)
	Miejscowo zaawansowane	101	34	13	no.	67	15	no.	0,41 (0,19; 0,88)
Status receptorów hormonalnych	ER- i PgR-	156	54	17	no.	102	15	no.	0,44 (0,22; 0,89)
	ER+ i/lub PgR+	173	56	10	no.	117	17	no.	0,70 (0,32; 1,53)
Wiek [lata]	<65	313	102	26	no.	211	32	no.	0,52 (0,31; 0,87)
	≥65	16	8	1	no.	8	0	no.	<0,01 (0,00; no.)
Region geograficzny	Chiny kontynentalne	261	86	22	no.	175	27	no.	0,57 (0,32; 1,00)
	Inne	37	11	4	no.	26	4	no.	0,27 (0,6; 1,25)
	Tajwan	31	13	1	no.	18	1	no.	0,71 (0,04; 11,79)
Status menopauzalny	Przed menopauzą	131	45	8	no.	86	12	no.	0,70 (0,28; 1,72)
	Po menopauzie	196	65	19	no.	133	20	no.	0,43 (0,23; 0,82)
Stadium guza pierwotnego	T2	228	71	17	no.	157	17	no.	0,41 (0,21; 0,81)
	≥ T3	101	39	10	no.	62	15	no.	0,74 (0,33; 1,67)
Status węzłów chłonnych	Ujemny	81	22	2	no.	59	3	no.	0,36 (0,06; 2,20)
	Dodatni	248	88	25	no.	160	29	no.	0,57 (0,33; 0,97)
Podtyp histologiczny	Przewodowy	306	103	26	no.	203	30	no.	0,51 (0,30; 0,86)
	Nieprzewodowy	23	7	1	no.	16	2	no.	0,58 (0,03; 10,25)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Populacja		Wielkość podgrupy	P+T+CTH			PBO+T+CTH			HR (95% CI)
			N	ne	Mediana [mies.]	N	ne	Mediana [mies.]	
Typ operacji docelowej	Oszczędzająca pierś	92	35	7	no.	57	7	no.	0,37 (0,12; 1,16)
	Mastektomia	218	70	18	no.	148	22	no.	0,54 (0,29; 1,01)
	Inne	5				5	0	no.	no. (no.; no.)
Wynik IHC HER2	2+	87	22	7	no.	13	13	no.	0,47 (0,18; 1,23)
	3+	240	88	20	no.	19	19	no.	0,46 (0,24; 0,87)

ne – liczba zdarzeń; no. – nie osiągnięto.

17.1.2.2 DFS

Tabela 192. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania PEONY: DFS.

Populacja		Wielkość podgrupy	P+T+CTH			PBO+T+CTH			HR (95% CI)
			N	ne	Mediana [mies.]	N	ne	Mediana [mies.]	
Populacja ogółem		315	105	25	no.	210	29	no.	0,52 (0,30; 0,88)
Stadium choroby	Wczesne	223	74	13	no.	149	17	no.	0,67 (0,32; 1,38)
	Miejscowo zaawansowane	92	31	12	no.	61	12	no.	0,33 (0,15; 0,75)
Status receptorów hormonalnych	ER- i PgR-	149	52	16	no.	97	13	no.	0,40 (0,19; 0,85)
	ER+ i/lub PgR+	166	53	9	no.	113	16	no.	0,73 (0,32; 1,65)
Wiek [lata]	<65	300	98	24	no.	202	29	no.	0,51 (0,29; 0,87)
	≥65	15	7	1	no.	8	0	no.	<0,01 (0,00; no.)
Region geograficzny	Chiny kontynentalne	249	81	20	no.	168	25	no.	0,59 (0,32; 0,87)
	Inne	35	11	4	no.	24	3	no.	0,18 (0,03; 1,02)
	Tajwan	31	13	1	no.	18	1	no.	0,71 (0,04; 11,79)
Status menopauzalny	Przed menopauzą	127	44	8	no.	83	11	no.	0,65 (0,26; 1,62)
	Po menopauzie	188	61	17	no.	127	18	no.	0,43 (0,22; 0,83)
Stadium guza pierwotnego	T2	223	70	16	no.	153	17	no.	0,44 (0,22; 0,88)
	≥ T3	92	35	9	no.	57	12	no.	0,61 (0,25; 1,48)
Status węzłów chłonnych	Ujemny	79	21	2	no.	58	3	no.	0,36 (0,06; 2,20)
	Dodatni	236	84	23	no.	152	26	no.	0,55 (0,31; 0,98)
Przewodowy		294	99	25	no.	195	27	no.	0,47 (0,27; 0,82)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Populacja		Wielkość podgrupy	P+T+CTH			PBO+T+CTH			HR (95% CI)
			N	ne	Mediana [mies.]	N	ne	Mediana [mies.]	
Podtyp histologiczny	Nieprzewodowy	21	6	0	no.	15	2	no.	>999,99 (0,00; no.)
Typ operacji docelowej	Oszczędzająca piersi	92	35	7	no.	57	7	no.	0,37 (0,12; 1,16)
	Mastektomia	218	70	18	no.	148	22	no.	0,54 (0,29; 1,02)
	Inne	5				5	0	no.	no. (no.; no.)
Wynik IHC HER2	2+	83	20	5	no.	63	12	no.	0,65 (0,22; 1,91)
	3+	230	85	20	no.	145	17	no.	0,41 (0,21; 0,79)
Status tpCR	Nie / brak	205	81	24	no.	22	22	no.	0,56 (0,31; 1,00)
	Tak	110	24	1	no.	7	7	no.	2,02 (0,25; 16,47)

ne – liczba zdarzeń; no. – nie osiągnięto.

17.1.1 BERENICE

17.1.1.1 EFS

Tabela 193. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania BERENICE: EFS.

Populacja	ddAC→PXL+P+T			FEC→DXL+P+T		
	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia [^] (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]
EFS, 5 lat						
ITT	bd./199 (bd.)	90,8% (86,5%; 95,2%)	no.	bd./201 (bd.)	89,2% (84,8%; 93,6%)	no.
Stan receptorów ER/PgR						
HR+	bd./129 (bd.)	89,9% (84,1%; 95,7%)	no.	bd./124 (bd.)	94,2% (90,0%; 98,4%)	no.
HR-	bd./65 (bd.)	92,0% (85,3%; 98,7%)	no.	bd./75 (bd.)	82,3% (73,5%; 91,0%)	no.
Wyjściowy stan węzłów chłonnych						
cN+	bd./111 (bd.)	88,6% (82,1%; 95,1%)	no.	bd./118 (bd.)	88,9% (83,2%; 94,6%)	no.
cN-	bd./80 (bd.)	94,6% (89,5%; 99,8%)	no.	bd./74 (bd.)	90,2% (83,3%; 97,1%)	no.
Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe (CTH+P+T)						
tpCR	bd./123 (bd.)	93,2% (88,6%; 97,8%)	no.	bd./122 (bd.)	94,2% (90,0%; 98,4%)	no.
RDs	bd./76 (bd.)	86,7% (77,7%; 95,6%)	no.	bd./72 (bd.)	81,2% (72,3%; 90,1%)	no.

[^] estymator Kaplana-Meiera

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.2 Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2

Tabela 194. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.

<i>Alhussein 2021</i>	<i>Chen 2019</i>	<i>Giffoni de Mello Morais Mata 2023</i>	<i>Kerr 2022</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Yu 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO: CRD42018110415.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT III i II fazy, nie uzasadniono wykluczenia badań bez randomizacji.	Do przeglądu włączano wszystkie typy badań.	Nie określono rodzaju poszukiwanych badań.	Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT; wykluczanie badań bez randomizacji uzasadniono ryzykiem uzyskiwania w takich badaniach mylnych oszacowań efektu.	Do przeglądu włączano zarówno badania z randomizacją, jak i bez randomizacji (wyłącznie prospektywne), z co najmniej 2 ramionami – co wynika z porównawczego celu przeglądu (NMA).	Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT III i II fazy, nie uzasadniono wykluczenia badań bez randomizacji.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukano 3 bazy literaturowe (Pubmed, Embase, CENTRAL), 2 rejestry badań klinicznych, bazy doniesień konferencyjnych i listy referencji. Zaprezentowano strategię wyszukiwania.	Przeszukano 4 bazy literaturowe (Pubmed, Embase, Cochrane, Science Direct), rejestr badań klinicznych, doniesienia konferencyjne i listy referencji. Podano słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwaniu. Nie stosowano restrykcji językowych.	Przeszukano 3 bazy literaturowe (Medline, Embase, Cochrane) i doniesienia z konferencji onkologicznych. Nie przeprowadzono identyfikacji badań w rejestrach ani na listach referencyjnych. Nie podano zastosowanych kwerend ani słów kluczowych.	Przeszukano 2 bazy literaturowe (Medline, Embase) w celu identyfikacji metaanaliz (w których poszukiwano badań pierwotnych); w przypadku opcji bez metaanaliz wyszukiwano RCTs bezpośrednio. Nie przeprowadzono identyfikacji badań w rejestrach ani w bazach doniesień konferencyjnych.	Przeszukano 3 bazy literaturowe (Pubmed, Embase, CENTRAL), listy referencji i bazy doniesień konferencyjnych; nie przeszukano rejestrów badań klinicznych. Podano słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwaniu.	Przeszukano 3 bazy literaturowe (Medline, Embase, Cochrane), rejestr badań klinicznych, doniesienia konferencyjne, metaanalizy, przeglądy i artykuły wstępne. Podano słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwaniu.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

<i>Alhussein 2021</i>	<i>Chen 2019</i>	<i>Giffoni de Mello Morais Mata 2023</i>	<i>Kerr 2022</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Yu 2020</i>
Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.		Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	Zaprezentowano strategie wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych zastosowanych w wyszukiwaniu pierwotnych badań klinicznych.	Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]					
SPEŁNIONO Selekcja rekordów w bazach i publikacji wykonana niezależnie przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Selekcja rekordów w bazach publikacji wykonana niezależnie przez 2 analityków.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji, czy selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji, czy selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Selekcja rekordów w bazach publikacji wykonana niezależnie przez 2 analityków.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji, czy selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]					
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji, czy ekstrakcja danych została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 onkologów (i sprawdzona przez 3 innych lekarzy).	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]					
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono pełnej listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]					
SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę włączonych badań, ale nie podano informacji o okresie obserwacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:					

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Alhussein 2021	Chen 2019	Giffoni de Mello Morais Mata 2023	Kerr 2022	Li 2020	Yu 2020
dla badań RCT: zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem; dla badań bez randomizacji: czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]					
SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie dokonano oceny RoB we włączonych badaniach pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie dokonano oceny RoB we włączonych badaniach pierwotnych.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Finansowanie badania przez firmę farmaceutyczną odnotowywano w ocenie RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	SPEŁNIONO Porównania bezpośrednie wykonano w modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda, a porównania pośrednie – metodami statystyki Bayes’a (NMA).	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania, w których stosowano leczenie pertuzumabem neoadjuwantowe lub adjuwantowe albo łącznie pertuzumab, lapatynib i neratynib, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych [pyt. 12]					
NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	NIE SPEŁNIONO Nie analizowano potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi na wyniki metaanaliz.	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania, w których stosowano leczenie pertuzumabem neoadjuwantowe lub adjuwantowe albo łącznie pertuzumab, lapatynib i neratynib, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

<i>Alhussein 2021</i>	<i>Chen 2019</i>	<i>Giffoni de Mello Morais Mata 2023</i>	<i>Kerr 2022</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Yu 2020</i>
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]					
SPEŁNIONO Wyniki przedstawiano zgodnie z zaleceniami GRADE, z uwzględnieniem wyników oceny RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na oszacowania i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie dokonano oceny RoB we włączonych badaniach pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie dokonano oceny RoB we włączonych badaniach pierwotnych.	SPEŁNIONO W dyskusji wyników rozpatrzono wpływ różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami na wyniki metaanaliz i wnioski z PS, w tym możliwość błędów systematycznych.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na oszacowania i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
SPEŁNIONO W dyskusji wyników uwzględniono analizę różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami pierwotnymi, np. w odniesieniu do definicji ocenianych zdarzeń.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Heterogeniczność analizowano testami statystycznymi i przedstawiono wyniki jej oceny, ale nie dyskutowano jej możliwych źródeł.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniano heterogeniczności włączonych badań	NIE SPEŁNIONO Nie oceniano heterogeniczności włączonych badań; wnioski wyprowadzono na podstawie największego dostępnego RCT dla danego pytania klinicznego lub z najlepszej dostępnej (opublikowanej wcześniej) metaanalizy.	SPEŁNIONO Heterogeniczność analizowano testami statystycznymi, przedstawiono wyniki jej oceny i przedyskutowano jej możliwe źródła.	SPEŁNIONO Heterogeniczność analizowano testami statystycznymi, przedstawiono wyniki jej oceny i przedyskutowano jej możliwe źródła (przy czym ogółem nie stwierdzano heterogeniczności wyników).
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]					
NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania oceniające zastosowanie pertuzumabu w adjuwancie, neoadjuwancie i leczeniu choroby przerzutowej, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	NIE DOTYCZY (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO W publikacji zaprezentowano wykresy lejkowe służące ocenie RoB publikacji, ale autorzy nie omówili jej wyników.	NIE DOTYCZY (w metaanalizach uwzględniano łącznie badania, w których stosowano leczenie pertuzumabem neoadjuwantowe lub adjuwantowe albo łącznie pertuzumab, lapatinib i neratinib, wobec czego wyniki metaanaliz nie zostały wykorzystane w analizie własnej)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

<i>Alhussein 2021</i>	<i>Chen 2019</i>	<i>Giffoni de Mello Morais Mata 2023</i>	<i>Kerr 2022</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Yu 2020</i>
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz zewnętrznych źródeł finansowania.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz zewnętrznych źródeł finansowania.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz zewnętrznych źródeł finansowania.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródła finansowania (granty instytucji niekomercyjnych).	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródła finansowania.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów ale nie podano źródła finansowania.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.3 Opis skal wykorzystanych w analizie

17.3.1 Skale zastosowane w analizie własnej

17.3.1.1 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 2024).

Tabela 195. 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> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>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> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie</u>
(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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> 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> <u>nie/nie/brak</u> 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 196. 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 197. 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

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

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 198. 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		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
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT		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
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI		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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 199. 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 200. 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 201. 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.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.3.1.2 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 202. 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.

17.3.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality Assessment Tool for Case Series Studies*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 9 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2021*).

Tabela 203. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Nr	Kryteria	Tak	Nie	Inne [^]
1.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?			
2.	Czy populacja badania została jasno i w pełni opisana, włącznie z definicją przypadku?			
3.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?			
4.	Czy uczestnicy byli porównywalni (<i>comparable</i>)?			
5.	Czy interwencja została jasno opisana?			
6.	Czy miary wyników były jasno zdefiniowane, zwalidowane, wiarygodne i wdrożone w sposób spójny (<i>clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently</i>) u wszystkich uczestników badania?			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nr	Kryteria	Tak	Nie	Inne [^]
7.	Czy długość okresu obserwacji była odpowiednia?			
8.	Czy metody statystyczne zostały dobrze opisane?			
9.	Czy wyniki zostały dobrze opisane?			

Ocena jakości (Dobra, Umiarkowana, Słaba);
Dodatkowe komentarze (jeśli ocena „Słaba”, proszę podać powód);
[^] nie można określić, nie dotyczy lub brak danych.

17.3.1.4 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).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Tabela 204. 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*
 - 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 205. 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 (<i>rekord linkage</i>) 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

17.3.1.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w

następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 206. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	• populacja • interwencja • komparator

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%†$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%†
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.		RCTs	

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą</u> heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they perform quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie określono jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

17.3.2 Skale/kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do przeglądu

17.3.2.1 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).

17.4 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Badania kliniczne z randomizacją	
APHINITY	
Bines 2020	Bines J, Procter M, Restuccia E, Viale G, Zardavas D, Suter T, Arahmani A, Van Dooren V, Baselga J, Clark E, Eng-Wong J, Gelber RD, Piccart M, Mobus V, de Azambuja E. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. <i>Clin Breast Cancer</i> 2020; 20(2):174-181.e3. DOI:10.1016/j.clbc.2019.06.016
Bines 2021	Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, Fumagalli D, Parlier D, Arahmani A, Baselga J, Viale G, Reaby LL, Frank E, Gelber RD, Piccart M, Jackisch C, Petersen JA. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2021; 125(1):38-47. DOI:10.1038/s41416-021-01323-y
de Azambuja 2023	de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, Eiger D, Pondé N, Guillaume S, Parlier D, Lambertini M, Desmet A, Caballero C, Aguila C, Jerusalem G, Walshe JM, Frank E, Bines J, Loibl S, Piccart-Gebhart M, Ewer MS, Dent S, Plummer C, Suter T. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. <i>ESMO Open</i> 2023; 8(1):100772. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100772
EPAR 2018	European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/366182/2018. Perjeta. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-r Data ostatniego dostępu: 19.03.2026 r.
EU-CTR 2010-022902-41 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania APHINITY w rejestrze EU Clinical Trials Register. Dostęp online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022902-41 , wersja wyników: v1, opublikowane w dniu 26.11.2025 r. Data ostatniego dostępu: 31.03.2026 r.
Gelber 2022	Gelber RD, Wang XV, Cole BF, Cameron D, Cardoso F, Tjan-Heijnen V, Krop I, Loi S, Salgado R, Kiermaier A, Frank E, Fumagalli D, Caballero C, de Azambuja E, Procter M, Clark E, Restuccia E, Heeson S, Bines J, Loibl S, Piccart-Gebhart M. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for patients with early HER2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4-11) trial. <i>Eur J Cancer</i> 2022; 166:219-228. DOI:10.1016/j.ejca.2022.01.031
Lambertini 2022	Lambertini M, Fielding S, Loibl S, Janni W, Clark E, Franzoi MA, Fumagalli D, Caballero C, Arecco L, Salomoni S, Ponde NF, Poggio F, Kim HJ, Villarreal-Garza C, Pagani O, Paluch-Shimon S, Ballestrero A, Del Mastro L, Piccart M, Bines J, Partridge AH, de Azambuja E. Impact of Age on Clinical Outcomes and Efficacy of Adjuvant Dual Anti-HER2 Targeted Therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2022; 114(8):1117-1126. DOI:10.1093/jnci/djac096
Loibl 2024	Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, Gelber RD, Restuccia E, Im YH, Huang CS, Dalenc F, Calvo I, Procter M, Caballero C, Clark E, Raimbault A, McConnell R, Monturus E, de Azambuja E, Gomez HL, Bliss J, Viale G, Bines J, Piccart M. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Loibl 2025 [abstrakt konferencyjny + prezentacja]	Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(31):3643-3651. DOI:10.1200/JCO.23.02505 Loibl S, Piccart M, Clark E, Viale G, Caballero C, Henry C, Tomasello G, Fein LE, Gnani MI, Kuemmel S, Plummer C, Im S-A, Yang Y-S, Takano T, De la Haba Rodriguez J, McConnell R, de Azambuja E, Procter M, Bines J, Gelber RD. LBA1 Adjuvant pertuzumab or placebo + trastuzumab + chemotherapy (P or Pla + T + CT) in patients (pts) with early HER2-positive operable breast cancer in APHINITY: Final analysis at 11.3 years' median follow-up. <i>ESMO Open</i> 2025; 10. Prezentacja dostępna online: https://medically.roche.com/global/en/oncology/esmo-breast-cancer-2025/medical-material/ESMO-Breast-Cancer-2025-presentation-loibl-adjuvant-pertuzumab-or-placebo-pdf.html Data ostatniego dostępu: 19.03.2026 r.
NCT01358877 [dane z rejestru badań klinicznych]	Rekord badania APHINITY w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i>. Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01358877?term=APHINITY&rank=1&tab=results, ostatnia aktualizacja w dniu 28.11.2025 r. Data ostatniego dostępu: 31.03.2026 r.
Piccart 2021	Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, Restuccia E, Jerusalem G, Dent S, Reaby L, Bonnefoi H, Krop I, Liu TW, Pieńkowski T, Toi M, Wilcken N, Andersson M, Im YH, Tseng LM, Lueck HJ, Colleoni M, Monturus E, Sicoe M, Guillaume S, Bines J, Gelber RD, Viale G, Thomssen C. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39(13):1448-1457.
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
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. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(2):122-131. DOI:10.1056/NEJMoa1703643
PEONY	
Huang 2024	Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang HC, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Wang H, Lamour F, Song G, Curran M, Duan C, Lysbet de Haas S, Restuccia E, Shao Z. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. <i>Nat Commun</i> 2024; 15(1):2153. DOI:10.1038/s41467-024-45591-7
Shao 2020	Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang H, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Li J, Zhou J, Althaus B, Mao Y, Eng-Wong J. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2020; 6(3):e193692. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3692
Badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej	
BERENICE	
Dang 2022	Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero JM, Colomer R, de la Cruz-Merino L, Werner TL, Dadswell K, Verrill M, Eiger D, Sarkar S, de Haas SL, Restuccia E, Swain SM. BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> 2022; 14(11). DOI:10.3390/cancers14112596

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Dang 2021 [doniesienie konferencyjne]

Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero J-M, Colomer R, de la Cruz Merino L, Dadswell K, Verrill M, Eiger D, Sarkar S, de Haas S, Restuccia E, Swain SM. 430 Pertuzumab/trastuzumab in early stage HER2-positive breast cancer: 5-year and final analysis of the BERENICE trial. *Ann Oncol* 2021; 32:S38-S39. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.057

Prezentacja konferencyjna dostępna online: <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/esmo-breast-cancer-2021/ESMO-BC-2021-presentation-dang-pertuzumab-trastuzumab-in-early-stage-HER2-positive-breast-cancer.pdf>

Data ostatniego dostępu: 26.02.2026 r.

NCT02132949 [dane z rejestru badań klinicznych]

Rekord badania BERENICE w rejestrze ClinicalTrials.gov. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02132949?tab=results#results-overview>, ostatnia aktualizacja w dniu 17.09.2021 r.

Data ostatniego dostępu: 31.03.2026 r.

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. 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; 29(3):646-653. DOI:10.1093/annonc/mdx773

Badania obserwacyjne**NeoPearl****Fabbri 2023**

Fabbri A, Nelli F, Botticelli A, Giannarelli D, Marrucci E, Fiore C, Virtuoso A, Scagnoli S, Pisegna S, Alesini D, Sini V, Orlandi A, Fabi A, Piacentini F, Moschetti L, D'Auria G, Gamucci T, Mazzotta M, Pizzuti L, Vici P, Cretella E, Scavina P, La Cesa A, Persano M, Atzori F, Ruggeri EM. Pathologic response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: the NeoPearl nationwide collaborative study. *Front Oncol* 2023; 13:1177681. DOI:10.3389/fonc.2023.1177681

17.5 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych, z przyczynami wykluczenia

17.5.1.1 Publikacje pełnotekstowe zidentyfikowane w bazach bibliograficznych

Ahmed NA, Abbas HH, Hasan WA, Redwan FN, Ahmed AA, Al-Shehabi ZA. A serum biomarker panel for early detection of treatment-related cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer patients. *Ann Med Surg (Lond)* 2025; 87(12):8190-8200. DOI:10.1097/MS9.0000000000004191

Ahmed NA, Redwan FN, Jahjah AS, Al-Shehabi ZA. Evaluating high-sensitivity cardiac troponin I for early detection of treatment-related cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Med Surg (Lond)* 2025; 87(1):93-102. DOI:10.1097/MS9.0000000000002753

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badania, oceniające możliwość wczesnej detekcji kardiotoxyczności związanej z leczeniem u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, zakwalifikowanych do leczenia wczesnego raka piersi, w tym systemowej terapii CTH i anty-HER2 rozpoczynanej przed lub po leczeniu chirurgicznym. Na 44 chore w ocenianej kohorcie tylko u 5 zastosowano pertuzumab w leczeniu okołoperacyjnym, ponadto nie podano informacji, czy, i u ilu chorych, lek ten stosowano jako adjuwant.

Nieodpowiedni okres obserwacji - retrospektywne badanie przeprowadzone w Syrii, oceniające wartość oceny stężenia troponiny I we wczesnym wykrywaniu kardiotoxyczności związanej z leczeniem chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Pacjentki w badaniu obserwowano przez okres roku leczenia anty-HER2 (+CTH z udziałem antracyklin), a następnie przez rok bez leczenia; łącznie przez 27 miesięcy (okres obserwacji krótszy niż 5 lat).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Alhamar M, Alkamachi B, Mehrotra H, Sanchez J, Ali H, Schultz D, Chitale DA. Clinical significance of quantitative categorization of HER2 fluorescent in situ hybridization results in invasive breast cancer patients treated with HER2-targeted agents. *Mod Pathol* 2021; 34(4):720-734. DOI:10.1038/s41379-020-00728-z

Au LJ, Zhang YN, Yeung K, Cheung KL, Hou LH, Luk MY, Leung CR, Chan WL. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Dual HER2-Targeted Therapy in Older and Younger Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer: A Real-World Retrospective Analysis. *Clin Breast Cancer* 2026; 26(3):84-93. DOI:10.1016/j.clbc.2026.01.007

Balkhi B, Alqahtani S, Altayyar W, Ghawaa Y, Alqahtani Z, Alsaleh K, Asiri Y. Drug utilization and expenditure of anticancer drugs for breast cancer. *Saudi Pharm J* 2020; 28(6):669-674. DOI:10.1016/j.jsps.2020.04.007

Bhimani J, O'Connell K, Ergas JJ, Foley M, Gallagher GB, Griggs JJ, Heon N, Kolevska T, Kotsurovsky Y, Kroenke CH, Laurent CA, Liu R, Nakata KG, Persaud S, Rivera DR, Roh JM, Tabatabai S, Valice E, Bowles EJA, Bandera EV, Kushi LH, Kantor ED. Trends in chemotherapy use for early-stage breast cancer from 2006 to 2019. *Breast Cancer Res* 2024; 26(1):101. DOI:10.1186/s13058-024-01822-9

Bostany G, Chen Y, Francisco L, Dai C, Meng Q, Sparks J, Sessions M, Nabell L, Stringer-Reasor E, Khoury K, Lenneman C, Keene K, Armenian S, Landier W, Bhatia S. Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Oncol* 2025; 43(1):32-45. DOI:10.1200/JCO.23.01779

Botty van den Bruele A, Ferraro E, Sevilimedu V, Hogan MP, Javed-Tayyab S, Le T, Fournier MN, Morrow M, Sacchini V. Does preoperative MRI accurately stratify early-stage HER2 + breast cancer patients to upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy?. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 189(2):307-315. DOI:10.1007/s10549-021-06331-3

Bradbury M, Savard MF, Stober C, Clemons L, Clemons M, Hilton J, Pond G, Vandermeer L, McGee SF. Perspectives on shorter durations of anti-HER2 therapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a patient survey. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 206(3):473-481. DOI:10.1007/s10549-024-07302-0

Brown L, Carr MJ, Sam C, Sun W, Whiting J, Kim Y, Lee MC. Tolerance and Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy in Geriatric Breast Cancer Patients. *J Surg Res* 2023; 283:329-335. DOI:10.1016/j.jss.2022.10.092

Cao F, Ma Z, Wu Z, Wu W, Wang O, Cui B, Zhu X, Hao J, Ji X, Li Z, et al. Pyrotinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (PERSIST): a multicenter phase II trial. *medRxiv: the preprint server for health sciences* 2024. DOI:10.1101/2024.09.05.24313095

Cao F, Ma Z, Wu Z, Wu W, Wang O, Cui B, Zhu X, Hao J, Ji X, Li Z, Tao D, Feng Q, Lin W, Shi D, Shu J,

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie przeprowadzone w celu porównania wyników leczenia (OS, DFS) pomiędzy grupami chorych z różnymi wynikami oceny ekspresji/amplifikacji HER2 wg nowych kategorii ASCO-CAP 2018 w populacji pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi leczonych w ośrodku prowadzonym badanie w latach 2006-2017 terapiami anty-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab lub +/- lapatinib); w populacji badania uwzględniono zarówno pacjentki z rakiem wczesnym (bez względu na ryzyko wznowy i/lub stan węzłów chłonnych), jak i przerzutowym.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego starszych chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (w porównaniu z młodszymi), obejmującego chemioterapię z trastuzumabem i pertuzumabem. Nie podano żadnych informacji o leczeniu pooperacyjnym analizowanych pacjentek.

Nieodpowiednia populacja - przekrojowe badania oceniające zużycie i wydatki na leki przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu raka piersi w Arabii Saudyjskiej oraz ogólną efektywność leczenia (poprawa/pogorszenie, ocena w całej populacji); do badania włączono pacjentki z rozpoznaniem raka piersi, które otrzymały w analizowanym okresie jakiejkolwiek systemowe leczenie przeciwnowotworowe, bez względu na podtyp molekularny i stopień zaawansowania nowotworu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie opisujące trendy w stosowaniu systemowych terapii przeciwnowotworowych w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi w USA, na podstawie danych z bazy ubezpieczyciela Kaiser Permanente; w badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym oceniono poddano długoterminowe ryzyko zaburzeń czynności serca u chorych na raka piersi ze wcześniejszą ekspozycją na terapię o znanej toksyczności (w tym trastuzumab i pertuzumab); wcześniejszą terapię trastuzumabem z pertuzumabem z lub bez ekspozycji również na antracykliny i/lub radioterapię przeszło 184 z 829 (22%) analizowanych chorych; nie podano informacji o schemacie, w jakim podawano pertuzumab z trastuzumabem (neoadjuwant, adjuwant), liczbie zaplanowanych lub przyjętych cykli/dawek tej terapii ani czasie jej trwania.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające dokładność przedoperacyjnej oceny wielkości guza w badaniach obrazowych, w porównaniu do wyników oceny patologicznej, w populacji pacjentek z wczesnym, pierwotnie operacyjnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego bez wstępnego leczenia systemowego, wraz z oceną konsekwencji wyników niedokładnej oceny cechy T dla decyzji terapeutycznych (wybór leczenia adjuwantowego); w badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Nieodpowiednia interwencja - badanie przekrojowe, przeprowadzone w populacji pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, poddanych lub nadal poddawanych terapii anty-HER2; analizowano doświadczenia pacjentek, w tym dotyczące działań niepożądanych; nie wyodrębniono wyników chorych leczonych trastuzumabem z pertuzumabem w adjuwancie.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające tolerancję i wyniki leczenia neoadjuwantowego u geriatrycznych chorych na HER2-dodatniego lub trójujemnego raka piersi, w porównaniu z młodszymi chorymi; nie wyodrębniono wyników dla pacjentek leczonych trastuzumabem z pertuzumabem w adjuwancie.

Nieodpowiednia interwencja - preprint publikacji z badania klinicznego II fazy PERSIST, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pyrotynibu w terapii postadjuwantowej u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wszystkie włączone pacjentki zostały poddane leczeniu adjuwantowemu z udziałem trastuzumabu +/- pertuzumabu, a po jego zakończeniu u wszystkich przeprowadzono roczne, postadjuwantowe leczenie pyrotynibem (terapia eksperymentalna).

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z badania klinicznego II fazy PERSIST, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pyrotynibu w terapii

Zhou J, Huang S. Pyrotinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (PERSIST): A multicenter phase II trial. *Elife* 2025; 13. DOI:10.7554/eLife.101724

Cao L, Towe CW, Shenk R, Stabellini N, Amin AL, Montero AJ. A comparison of local therapy alone with local plus systemic therapy for stage I pT1aN0M0 HER2+ breast cancer: A National Cancer Database analysis. *Cancer* 2022; 128(13):2433-2440. DOI:10.1002/cncr.34200

Chen XC, Jiao DC, Qiao JH, Wang CZ, Sun XF, Lu ZD, Li LF, Zhang CJ, Yan M, Wei Y, Chen B, Feng YQ, Deng M, Ma MD, Plichta JK, He YW, Liu ZZ. De-escalated neoadjuvant weekly nab-paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab versus docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (HELEN-006): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2025; 26(1):27-36. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00581-3

Cheng S, Deng M, Qi L, Li F, Chen J, Cui S, Wang Y, Liu J, Fan Y, Xie L, Wang J. Cardiotoxicity in low-to-moderate cardiovascular risk patients undergoing anti-HER2 therapy: a prospective cardiac magnetic resonance study. *Radiol Oncol* 2025; 59(4):510-521. DOI:10.2478/raon-2025-0043

Cheng S, Wang J, Wang Y, Qi L, Li F, Liu J, Chen J, Fan Y, Xie L. Longitudinal assessment of cardiac parameters through MRI in breast cancer patients treated with anti-HER2 therapy. *Eur Radiol Exp* 2023; 7(1):22. DOI:10.1186/s41747-023-00338-9

Chew SM, Ferraro E, Chen Y, Barrio AV, Kelly D, Modi S, Seidman AD, Wen H, Brogi E, Robson M, Dang CT. Invasive disease-free survival and brain metastasis rates in patients treated with neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab and pertuzumab. *NPJ Breast Cancer* 2024; 10(1):96. DOI:10.1038/s41523-024-00631-9

Daniels B, Lord SJ, Kiely BE, Houssami N, Haywood P, Lu CY, Ward RL, Pearson SA. Use and outcomes of targeted therapies in early and metastatic HER2-positive breast cancer in Australia: protocol detailing observations in a whole of population cohort. *BMJ Open* 2017; 7(1):e014439. DOI:10.1136/bmjopen-2016-014439

Dauccia C, Alice Franzoi M, Martel S, Agbor-Tarh D, Fielding S, Piccart M, Bines J, Loibl S, Di Cosimo S, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Del Mastro L, Gombos A, Desmedt C, Jerusalem G, Reaby L, Pienkowski T, Lambertini M, Agostinetto E, Azambuja ED. Body mass index and weight changes in patients with HER2-positive early breast cancer: A sub-analysis of the APHINITY trial. *Eur J Cancer* 2025; 223. DOI:10.1016/j.ejca.2025.115489

de Coucy A, Ollivier J, Malifarge L, Deppenweiler M, Donamaria C, Lortal B. Safety of pertuzumab and trastuzumab administered in a single infusion bag in breast cancer A retrospective, single-institution experience. *Eur J Oncol Pharm* 2020; 3(3). DOI:10.1097/OP9.0000000000000026

postadjuwantowej u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wszystkie włączone pacjentki zostały poddane leczeniu adjuwantowemu z udziałem trastuzumabu +/- pertuzumabu, a po jego zakończeniu u wszystkich przeprowadzono roczne, postadjuwantowe leczenie pyrotynibem (terapia eksperymentalna).

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające skuteczność wyłącznego leczenia chirurgicznego, w porównaniu do leczenia chirurgicznego i systemowego leczenia adjuwantowego u chorych z małym (≤ 5 mm), HER2-dodatnim, inwazyjnym guzem złośliwym piersi; w badanej kohorcie uwzględniono wyłącznie chore bez zajętych węzłów chłonnych w ocenie patologicznej (pT1aN0M0); cecha pN+ stanowiła kryterium wykluczające.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne z randomizacją HELEN-006 (NCT04547907), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo deeskalacji chemioterapii neoadjuwantowej (schemat z nab-paklitaksel, w porównaniu ze standardową CTH - docetaksel + karboplatyna), w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (w obu ramionach badania) u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, operacyjnego raka piersi, w stopniu zaawansowania klinicznego II-III (T1 i N1-3 lub T2-4 i N0-3); po leczeniu operacyjnym leczenie anty-HER2 było kontynuowane zgodnie z wytycznymi NCCN; ostatecznie w ramieniu standardowej CTH 86% chorych otrzymało w fazie adjuwantowej trastuzumab z pertuzumabem, a 13% - trastuzumab emtanyne. W okresie wyszukiwania do analizy własnej dostępne były jedynie wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia neoadjuwantowego.

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie kliniczne, oceniające kardiotoxyczność (w badaniu MRI serca) w kohorcie chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych chemioterapią (z antracykliną lub platyną) i terapią anty-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab). Nie podano, czy leczenie anty-HER2 było stosowane w neoadjuwancie, czy (czy również lub wyłącznie) w adjuwancie, ani podanej liczby cykli.

Nieodpowiedni okres obserwacji - obserwacyjne badanie chińskie, oceniające w sposób prospektywny zmiany w strukturze i czynności serca, głównie w badaniu MRI, w niewielkiej (N=24) kohorcie chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, leczonych okołoperacyjnie chemioterapią bez antracyklin, w skojarzeniu z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem; pacjentki były obserwowane przez jedynie 3 miesiące od momentu rozpoczęcia leczenia (okres obserwacji krótszy niż 5 lat).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające praktyczną skuteczność leczenia chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, które w większości (99%) otrzymały leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią; wyniki skuteczności leczenia adjuwantowego (post-neoadjuwant) podano wyłącznie dla chorych, u których nie uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym (inwazyjna choroba resztkowa), w większości leczonych adjuwantowo T-DM1 (85% pacjentek z HER2-dodatnią RDs i 56% pacjentek z HER2-ujemną RDs); nie wyodrębniono wyników pacjentek, które w adjuwancie otrzymały leczenie pertuzumabem z trastuzumabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisująca założenia protokołu badania obserwacyjnego HER2-OBS, mającego na celu zgromadzenie danych na temat wzorców stosowanych terapii, bezpieczeństwa i wyników leczenia chorych na raka piersi, otrzymujących terapie anty-HER2 w Australii. Publikacji nie zawiera wyników badania, nie zidentyfikowano także jakiegokolwiek innej (późniejszej) publikacji z tego badania spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - prezentacja na temat zależności wyników, a BMI, brak informacji o punktach końcowych w analizowanych podgrupach w zestawieniu pertuzumab+trastuzumab vs trastuzumab.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, w którym analizowano tolerancję i bezpieczeństwo podawania pertuzumabu z trastuzumabem w jednym worku infuzyjnym, w porównaniu z dwoma, odrębnymi workami infuzyjnymi; badanie przeprowadzono w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi mieszanej pod względem stadium zaawansowania (rak piersi z przerzutami lub miejscowo-zaawansowany,

de Haas SL, Slamon DJ, Martin M, Press MF, Lewis GD, Lambertini C, Prat A, Lopez-Valverde V, Boulet T, Hurvitz SA. Tumor biomarkers and efficacy in patients treated with trastuzumab emtansine + pertuzumab versus standard of care in HER2-positive early breast cancer: an open-label, phase III study (KRISTINE). *Breast Cancer Res* 2023; 25(1):2. DOI:10.1186/s13058-022-01587-z

de Pinho IS, Luz P, Alves L, Lopes-Brás R, Patel V, Esperança-Martins M, Gonçalves L, Freitas R, Simão D, Galnares MR, Fernandes I, Criado SA, Casado SG, Cañada JB, Vega IMS, Costa JG, Fernandes AS, de Sousa RT, Costa L. Anthracyclines versus No Anthracyclines in the Neoadjuvant Strategy for HER2+ Breast Cancer: Real-World Evidence. *Clin Drug Investig* 2023; 43(9):691-698. DOI:10.1007/s40261-023-01291-6

Debets DO, Stecker KE, Piskopou A, Liefwaard MC, Wesseling J, Sonke GS, Lips EH, Altaar M. Deep (phospho)proteomics profiling of pre-treatment needle biopsies identifies signatures of treatment resistance in HER2(+) breast cancer. *Cell Rep Med* 2023; 4(10):101203. DOI:10.1016/j.xcrm.2023.101203

Debien V, Adam V, Coart E, Agostinetti 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. *Future Oncol* 2023; 19(24):1655-1667. DOI:10.2217/fon-2022-1282

Demir MS, Ağdaş G. Predicting the Effectiveness of 2 Chemotherapy Regimens Applied to Breast Cancer Patients by Nutritional and Inflammatory Status. *Med Sci Monit* 2026; 32. DOI:10.12659/MSM.951548

Dreyfuss AD, Barsky AR, Taunk NK, Clark AS, Freedman GM. The efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy with concurrent anti-HER-2 therapy following breast-conserving therapy for breast cancer. *Breast J* 2019; 25(6):1097-1103. DOI:10.1111/tbj.13421

Falcón González A, Cruz Jurado J, Llabrés Valenti E, Urbano Cubero R, Álamo de la Gala MC, Martínez Guisado MA, Álvarez Ambite R, Rodríguez González CJ, Amérigo Góngora M, Rodríguez Pérez L, López Álvarez P, Sánchez Rovira P, González Flores E, Henao Carrasco F, Bayo Calero J, Valero Arbizu M, Quilez Cutillas A, Salvador Boffi J, Rubio Pérez E, Ruiz-Borrego M. Real-world experience with pertuzumab and trastuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the

bez informacji o operacyjności; stadium III-IV) oraz schematu terapii (leczenie paliatywne lub neoadjuwant/adjuwant).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza przeprowadzona w ramach badania klinicznego KRISTINE, oceniająca potencjalny związek biomarkerów z wynikami leczenia ocenianego w tym badaniu (tj. neoadjuwantu i adjuwantu T-DM1 z pertuzumabem, chemioterapia w adjuwancie w przypadku choroby resztkowej >1 cm, w porównaniu ze standardowym leczeniem neoadjuwantowym pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia, a następnie adjuwantowo kontynuacja pertuzumabu z trastuzumabem). W publikacji wyniki oceny tpCR (wskaźnik skuteczności wyłącznie leczenia neoadjuwantowego), EFS - bez podziału na ramiona badania oraz zmiany stężeń biomarkerów (w tym status oceny ekspresji/amplifikacji HER2 [podgrupy w ramach populacji z rakiem HER2-dodatnim], mutacji PIK3CA, innych biomarkerów z grupy HER2, profil molekularny guza Nanostring, ekspresja PD-L1 i ocena limfocytów naciekających guza), niestanowiące punktów końcowych ocenianych w analizie własnej - z uwagi brak wpływu wspomnianych biomarkerów na ścieżkę pacjenta w rutynowej praktyce klinicznej.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające skuteczność neoadjuwantowego leczenia chemioterapią zawierającą antracykliny, w porównaniu z chemioterapią bez antracyklin, w obu przypadkach w skojarzeniu z pertuzumabem i trastuzumabem, w populacji pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi; w fazie adjuwantu pertuzumab z trastuzumabem otrzymało tylko 5,1% pacjentek w grupie leczonej z udziałem antracyklin (i żadna chora w grupie leczonej bez antracyklin) - nie wyodrębniono wyników leczenia dla tej podgrupy.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentuje analizę molekularnych mechanizmów oporności HER2-dodatniego raka piersi na leczenie anty-HER2, na podstawie próbek guza i danych klinicznych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, które otrzymały leczenie neoadjuwantowe z udziałem trastuzumabu i pertuzumabu; miarą skuteczności terapii była odpowiedź patologiczna na leczenie neoadjuwantowe, nie podano żadnych informacji ani wyników dotyczących systemowego leczenia pooperacyjnego.

Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje główne założenia protokołu jednoramiennego badania klinicznego DECRESCENDO (NCT04675827), które miało na celu ocenę możliwości zmniejszenia intensywności chemioterapii przedoperacyjnej (zastosowanie pojedynczego taksanu zamiast schematu z antracykliną), w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem (FDC) u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, ER i PgR-ujemnego raka piersi z guzem o wymiarach 15-50 mm; u pacjentek z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym zaplanowano kontynuację leczenia anty-HER2 trastuzumabem z pertuzumabem (FDC); do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentki z wyjściowo wolnymi węzłami chłonnymi (cN0).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne, oceniające wartość predykcyjną wskaźników odżywienia i stanów zapalnych dla wyników leczenia chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W analizowanej kohorcie pacjentki otrzymywały chemioterapię neoadjuwantową z udziałem antracykliny lub karboplatyny oraz taksan z trastuzumabem i pertuzumabem. Nie podano żadnych informacji o systemowym leczeniu adjuwantowym.

Nieodpowiedni okres obserwacji - retrospektywne badanie przeprowadzone w USA, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii hipofrakcjonowanej, z jednoczesnym leczeniem systemowym lekami anty-HER2, po operacji oszczędzającej piersi u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W analizowanej kohorcie 80 pacjentek było leczonych trastuzumabem, z czego tylko 16 otrzymało również pertuzumab. Mediana okresu obserwacji wyniosła 21,44 miesiąca (okres obserwacji krótszy niż 5 lat).

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie NEOPERSUR, oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w Hiszpanii; w leczeniu adjuwantowym w prawie całej kohorcie (99%) analizowanej kohorcie kontynuowano trastuzumab, ale pertuzumab - tylko w przypadku 6,5% pacjentek; w analizie czynnika uwzględniono ocenę wpływu zastosowania pertuzumabu w adjuwancie, w porównaniu z brakiem pertuzumabu, na ryzyko wznowy nowotworu, ale bez wyodrębnienia pacjentek z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych; w ocenie bezpieczeństwa nie wyróżniono wyników dla chorych leczonych adjuwantowo pertuzumabem.

NEOPERSUR study. Clin Transl Oncol 2024; 26(9):2217-2226. DOI:10.1007/s12094-024-03440-5

Ferraro E, Singh J, Patil S, Razavi P, Modi S, Chandrapaty S, Barrio AV, Malani R, Mellinghoff IK, Boire A, Wen HY, Brogi E, Seidman AD, Norton L, Robson ME, Dang CT. Incidence of brain metastases in patients with early HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab and pertuzumab. NPJ Breast Cancer 2022; 8(1):37. DOI:10.1038/s41523-022-00380-7

Franzo MA, Procter M, Twelves C, Ponde N, Eiger D, Emond O, Clark E, Parlier D, Guillaume S, Reaby L, de Azambuja E, Bines J. Timelines to initiate a phase III trial across the globe: a sub-analysis of the APHINITY trial. ecanermediscience 2022; 16. DOI:10.3332/ecancer.2022.1379

Gannon MR, Dodwell D, Aggarwal A, Park MH, Miller K, Horgan K, Clements K, Medina J, Cromwell DA. Evidence into practice: a national cohort study of NICE-recommended oncological drug therapy utilisation among women diagnosed with invasive breast cancer in England. Br J Cancer 2023; 129(10):1569-1579. DOI:10.1038/s41416-023-02439-z

García-Mosquera JJ, Pérez-García JM, Ruiz-Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá-de-Romaní S, Calvo Martínez L, Gebhart G, Kerrou K, Gion M, Antonarelli G, Santasusagna Canal S, Rodríguez-Morato J, Mina L, Sampayo-Cordero M, Llombart-Cussac A, Cortés J. Comparing [(18)F]FDG-positron emission tomography and breast magnetic resonance imaging to predict pathological complete response and 3-year invasive disease-free survival in HER2-positive early breast cancer patients: an unplanned exploratory analysis of the PHERGain trial. ESMO Open 2025; 10(11):105875. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.105875

Gebhart G, Keyaerts M, Guiot T, Flamen P, Ruiz-Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá-de-Romaní S, Calvo Martínez L, Ribelles N, Fernandez-Abad M, Albacar C, Colleoni M, Garrigós L, Atienza de Frutos M, Dalenc F, Prat A, Marmé F, Schmid P, Kerrou K, Braga S, Gener P, Sampayo-Cordero M, Cortés J, Pérez-García JM, Llombart-Cussac A. Optimal [(18)F]FDG PET/CT Cutoff for Pathologic Complete Response in HER2-Positive Early Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab in the PHERGain Trial. J Nucl Med 2024; 65(5):708-713. DOI:10.2967/jnumed.123.266384

Gherghe M, Lazar AM, Mutuleanu MD, Bordea CI, Ionescu S, Mihaila RI, Petroiu C, Stanciu AE. Evaluating Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with HER2 Inhibitors: Could a

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu oceny ryzyka przerzutów do mózgu oraz przeżycia pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, u których zastosowano leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią w rzeczywistej praktyce w USA; w leczeniu adjuwantowym kontynuowano pertuzumab z trastuzumabem w prawie całej (97,5% pacjentek) analizowanej kohorcie; w ocenie skuteczności terapii obejmującej okres leczenia adjuwantowego (DFS, OS, przerzuty do mózgu) nie podano jednak wyników dla subpopulacji z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje analizę potencjalnej zależności pomiędzy rozpoczęciem badania klinicznego III fazy (na przykładzie RCT APHINITY) a regionem geograficznym i zamożnością danego kraju. Analizie poddano dane dotyczące czas do spełnienia poszczególnych wymogów administracyjnych, niezbędnych do uruchomienia badania, w tym: czas do akceptacji protokołu, uzyskania zgody komisji etycznej, jak również czas od randomizacji pierwszej do ostatniej pacjentki, w zależności od regionu. Praca nie zawiera żadnych danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie analizujące wpływ rekomendacji NICE dotyczących leków stosowanych u chorych na inwazyjnego raka piersi na zmiany w częstości ich stosowania w Anglii, w populacji kobiet w wieku co najmniej 50 lat; nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Nieodpowiednia interwencja - jedna z publikacji z badania klinicznego z randomizacją PHERGain, oceniającego możliwość deeskalacji systemowego leczenia okołoperacyjnego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wykazujących wczesną odpowiedź metaboliczną na leczenie celowane anty-HER2; praca prezentuje nieplanowaną analizę eksploracyjną, przeprowadzoną wyłącznie w grupie "B" badania, w której zastosowano niestandardową strategię leczenia: leczenie neoadjuwantowe rozpoczynano od dwóch cykli pertuzumabu z trastuzumabem (+/- leczenie hormonalne u pacjentek z rakiem HR-dodatnim), następnie oceniano odpowiedź metaboliczną guza na leczenie w badaniu [18F]FDG-PET i kolejne cykle neoadjuwantu były zależne od wyniku tej oceny: pacjentki z odpowiedzią otrzymywały kolejne 6 cykli pertuzumabu z trastuzumabem (bez chemioterapii), a pacjentki bez odpowiedzi - 6 cykli chemioterapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem; pooperacyjne leczenie adjuwantowe zależało od wyniku oceny odpowiedzi patologicznej; u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią metaboliczną w przypadku tpCR kontynuowano pertuzumab z trastuzumabem bez chemioterapii (+/- leczenie hormonalne u pacjentek z rakiem HR-dodatnim), a przy braku tpCR - podawano chemioterapię i pertuzumab z trastuzumabem, natomiast pacjentki, które przyjęły chemioterapię przedoperacyjnie kontynuowały wyłącznie pertuzumab z trastuzumabem; opisana strategia leczenia zastosowana w grupie B nie stanowi obecnie praktyki klinicznej; standardową ścieżkę leczenia zastosowano w grupie A badania, jednak omawiana publikacja prezentuje wyłącznie analizy przeprowadzone w grupie B.

Nieodpowiednia interwencja - jedna z publikacji z badania klinicznego z randomizacją PHERGain, oceniającego możliwość deeskalacji systemowego leczenia okołoperacyjnego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wykazujących wczesną odpowiedź metaboliczną na leczenie celowane anty-HER2; praca prezentuje dodatkową analizę, przeprowadzoną wyłącznie z uwzględnieniem wyników fazy neoadjuwantowej (przedoperacyjnej) leczenia (odpowiedź metaboliczna - [18F]FDG PET/CT i odpowiedź patologiczna), bez uwzględnienia wyników leczenia adjuwantowego.

Nieodpowiednia populacja - małe (N = 22), prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, oceniające potencjalną wartość badania MUGA w połączeniu z biomarkarami sercowymi we wczesnym wykrywaniu uszkodzenia serca u chorych na raka piersi

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Combination of Radionuclide Ventriculography and Cardiac Biomarkers Predict the Cardiac Impact?. *Cancers (Basel)* 2022; 15(1). DOI:10.3390/cancers15010207

Gion M, García-Mosquera JJ, Pérez-García JM, Peg V, Ruiz-Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Guerrero JA, López-Montero L, Mancino M, Rodríguez-Morató J, Antonarelli G, Sampayo-Cordero M, Llombart-Cussac A, Cortés J. Correlation between trophoblast cell-surface antigen-2 (Trop-2) expression and pathological complete response in patients with HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 205(3):589-598. DOI:10.1007/s10549-024-07292-z

Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kuemmel S, Holtschmidt J, Schumacher J, Hartkopf A, Potenberg J, Lüdtke-Heckenkamp K, Just M, Schem C, von Schumann R, Kolberg-Liedtke C, Eulenburg CZ, Schinköthe T, Graeser M, Wuerstlein R, Kates RE, Kreipe HH, Harbeck N. Efficacy of Endocrine Therapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab vs De-escalated Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive/ERBB2-Positive Early Breast Cancer: The Neoadjuvant WSG-TP-II Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(7):946-954.

Gogia A, Batra A, Mishra A, Kataria K, Saini SK, Mathur S, Prasad CP, Raju Sagiraju HK. Pertuzumab/Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab Regimen in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early, Locally Advanced, and Oligometastatic Breast Cancer: Real-World Outcomes From India. *JCO Glob Oncol* 2025; 11:e2500273. DOI:10.1200/GO-25-00273

Graeser M, Gluz O, Biehl C, Ulbrich-Gebauer D, Christgen M, Palatty J, Kuemmel S, Grischke EM, Augustin D, Braun M, Potenberg J, Wuerstlein R, Krauss K, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Stefek A, Fischer HH, Pelz E, Zu Eulenburg C, Kates R, Ni H, Kolberg-Liedtke C, Feuerhake F, Kreipe HH, Nitz U, Harbeck N. Impact of RNA Signatures on pCR and Survival after 12-Week Neoadjuvant Pertuzumab plus Trastuzumab with or without Paclitaxel in the WSG-ADAPT HER2+/HR- Trial. *Clin Cancer Res* 2023; 29(4):805-814. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1587

Graeser M, Gluz O, Zu Eulenburg C, Kuemmel S, von Schumann R, Christgen M, Wuerstlein R, Pelz E, Kreipe HH, Schmid P, Thill M, Braun M, Potenberg J, Schumacher C, Tio J, Schumacher J, Wujak L, Hartkopf AD, Just M, Schem C, Lüdtke-Heckenkamp K, Hilpert F, Kentsch A, Kates RE, Nitz U, Harbeck N. Prediction of survival after de-escalated neoadjuvant therapy in HER2-positive early breast cancer: a pooled analysis of three WSG trials. *Ann Oncol* 2025; 36(11):1366-1378. DOI:10.1016/j.annonc.2025.07.016

Graeser M, Harbeck N, Gluz O, Würstlein R, zu Eulenburg C, Schumacher C, Grischke E-M, Forstbauer H, Dimpfl M, Braun M, Christgen M, Kreipe HH, Potenberg J, von Schumann R, Aktas B, Kolberg-Liedtke C, Kümmel S, Nitz U. The use of

poddawanych terapii skojarzonej pertuzumabem z trastuzumabem i docetaksem; u ponad połowy pacjentek (54,5%) rozpoznano raka z przerzutami.

Nieodpowiednia interwencja - jedna z publikacji z badania klinicznego z randomizacją PHERGain, oceniającego możliwość deeskalacji systemowego leczenia okołoperacyjnego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wykazujących wczesną odpowiedź metaboliczną na leczenie celowane anty-HER2; praca prezentuje dodatkową analizę, przeprowadzoną wyłącznie z uwzględnieniem wyników fazy neoadjuwantowej (przedoperacyjnej) leczenia (odpowiedź patologiczna), bez uwzględnienia wyników leczenia adjuwantowego.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne z randomizacją WSG-TP-II, porównujące zastosowanie chemioterapii o zmniejszonej intensywności (ang. *de-escalated*) do leczenia hormonalnego, w połączeniu z pertuzumabem i trastuzumabem, w heterogenicznej populacji pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego/HR-dodatniego raka piersi. W obu ramionach badania uzyskanie tpCR po leczeniu neoadjuwantowym (wyłącznie paklitaksel z lekami anty-HER2 lub wyłącznie hormonoterapia z lekami anty-HER2) umożliwiało pominięcie chemioterapii opartej na platynie lub antytracyklinie, które w leczeniu pooperacyjnym otrzymywały wszystkie pacjentki z chorobą resztkową. Ograniczenie chemioterapii okołoperacyjnej do wyłącznie taksanu nie jest obecnie standardowym postępowaniem w docelowej populacji chorych z wysokim ryzykiem wznowy raka piersi (bez względu na odpowiedź patologiczną).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo terapii neoadjuwantowej pertuzumab + trastuzumab + docetaksel + karboplatyna u chorych na HER2-dodatniego, nieprzerzutowego lub skąpo-przerzutowego raka piersi w Indiach; po leczeniu neoadjuwantowym i chirurgicznym chore otrzymywały trastuzumab (w przypadku uzyskania tpCR) lub T-DM1 (w przypadku braku tpCR); nie stosowano pertuzumabu w adjuwancie.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z sub-badania RCT WSG-ADAPT HER2+/HR- przeprowadzonego w ramach szerszego protokołu klinicznego typu *umbrella-trial* WSG-ADAPT - dodatkowa analiza oceniająca związek sygnatury RNA z prawdopodobieństwem uzyskania tpCR i przeżyciem; badanie WSG-ADAPT HER2+/HR-miało na celu ocenę wartości dodanej chemioterapii (paklitaksel 80 mg/m² QW) do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem z trastuzumabem w populacji pacjentek z HER2-dodatnim HR-ujemnym wczesnym rakiem piersi (cT1-4c, dowolne N); w leczeniu adjuwantowym, prowadzonym poza protokołem badania, rekomendowano stosowanie chemioterapii (4 cykle epirubicyny z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel przez 12 tyg. w grupie, w której nie był on stosowany neoadjuwantowo) i trastuzumabu (do łącznie roku leczenia anty-HER2) - zgodnie z ówczesnym, międzynarodowym standardem, natomiast chemioterapia mogła zostać pominięta u chorych z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym; nie podano informacji o pooperacyjnym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentuje wyniki analiz przeprowadzonych w łącznej (ang. *pooled*) populacji pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, uczestniczących w badaniach klinicznych ADAPT-HR-/HER2+, ADAPT-TP i TP-II; celem badań była ocena długofalowych wyników leczenia obejmującego deeskalację chemioterapii neoadjuwantowej oraz zastosowanie dalszej chemioterapii w zależności od patologicznej odpowiedzi na neoadjuwant. W wymienionych badaniach klinicznych stosowano różne schematy leczenia adjuwantowego, które były wybierane wg uznania lekarza prowadzącego, na podstawie międzynarodowych wytycznych. Nie wyodrębniono wyników leczenia pacjentek leczonych adjuwantowo pertuzumabem z trastuzumabem.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawiająca jedną z analiz przeprowadzonych w ramach RCT typu *umbrella-trial* WSG-ADAPT; analiza miała na celu ocenę wartości badania USG wykonywanego w okresie leczenia neoadjuwantowego w przewidywaniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (tpCR); przedstawione dane dotyczyły wyłącznie neoadjuwantowej fazy leczenia.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials. *Breast* 2021; 59:58-66. DOI:10.1016/j.breast.2021.06.001

Gu S, Dusza S, Quigley E, Haliasos H, Markova A, Marchetti M, Moy A, Dang C, Modi S, Lake D, Noor S, Lacouture M. Pruritus Related to Trastuzumab and Pertuzumab in HER2+ Breast Cancer Patients. *Res Sq* 2023. DOI:10.21203/rs.3.rs-2679676/v1

Hall BJ, Bhojwani AA, Wong H, Law A, Flint H, Ahmed E, Innes H, Cliff J, Malik Z, O'Hagan JE, Hall A, Sripadam R, Tolan S, Ali Z, Hart C, Errington D, Alam F, Giuliani R, Mehta S, Khanduri S, Thorp N, Jackson R, Cicconi S, Palmieri C. Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab for Early HER2-Positive Breast Cancer: A Real World Experience. *Breast J* 2022; 2022:7146172. DOI:10.1155/2022/7146172

Harbeck N, Modi S, Pusztai L, Ohno S, Wu J, Kim SB, Yoshida A, Fabi A, Cao X, Joseph R, Li R, Żurawski B, Escrivá-de-Romaní S, Meneguetti R, Supavavej A, Chen SC, Liu Z, Kelly C, Curigliano G, Symmans WF, Gufran M, Ke J, Konpa A, Herbolzheimer P, Boileau JF. Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. *Ann Oncol* 2026; 37(2):166-179. DOI:10.1016/j.annonc.2025.10.019

Harbeck N, Modi S, Pusztai L, Ohno S, Wu J, Kim SB, Yoshida A, Fabi A, Cao X, Joseph R, Li R, Żurawski B, Escrivá-de-Romaní S, Meneguetti R, Supavavej A, Chen SC, Liu Z, Kelly C, Curigliano G, Symmans WF, Gufran M, Ke J, Konpa A, Herbolzheimer P, Boileau JF. Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. *Ann Oncol* 2025. DOI:10.1016/j.annonc.2025.10.019

Hatschek T, Foukakis T, Bjöhle J, Lekberg T, Fredholm H, Elinder E, Bosch A, Pekar G, Lindman H, Schiza A, Einbeigi Z, Adra J, Andersson A, Carlsson L, Dreifaldt AC, Isaksson-Friman E, Agartz S, Azavedo E, Grybäck P, Hellström M, Johansson H, Maes C, Zerdas I, Hartman J, Brandberg Y, Bergh J. Neoadjuvant Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel vs Trastuzumab Emtansine in Patients with ERBB2-Positive Breast Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(9):1360-1367. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1932

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie opisujące częstość występowania świądu u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych pertuzumabem z trastuzumabem oraz zastosowane leczenie, w rzeczywistej praktyce klinicznej; w badaniu uwzględniono wszystkie pacjentki, które otrzymały leczenie pertuzumabem i trastuzumabem, u których wystąpił świąd, bez względu na stadium zaawansowania choroby (38,5% pacjentek w stadium przerzutowym) i schemat leczenia.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia w Wielkiej Brytanii; standardowym leczeniem neoadjuwantowym w badanej kohorcie była kontynuacja trastuzumabu +/- leczenie hormonalne +/- radioterapia; autorzy badania podali ponadto, że od marca 2019 roku w Anglii w leczeniu adjuwantowym dostępny był ponadto pertuzumab, do podania którego mogłoby się kwalifikować część analizowanej kohorty (51% bez tpCR, z chorobą resztkową w węzłach chłonnych po neoadjuwancie); nie podano jednak skali rzeczywistego zastosowania pertuzumabu w adjuwancie w badanej próbie chorych, ani nie wyodrębniono wyników dla wspomnianej podgrupy pacjentek.

Nieodpowiednia interwencja - kolejna publikacja wyników badania z randomizacją DESTINY-Breast11 (NCT05113251), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo koniugatu przeciwciała-lek trastuzumabu deruxstekanu (T-DXd) w neoadjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; pacjentki rozlosowano do 3 grup systemowego leczenia przedoperacyjnego: (1) T-DXd w monoterapii (leczenie eksperymentalne); (2) T-DXd w połączeniu z pertuzumabem, trastuzumabem i paklitaksem (leczenie eksperymentalne) lub (3) grupy kontrolnej leczonej standardowo - chemioterapia w schemacie ddAC (doksorubicyna w gęstej dawce + cyklofosfamid), w sekwencji z pertuzumabem, trastuzumabem i paklitaksem; zgodnie z zaleceniami protokołu badania leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) miało być stosowane zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, wg uznania badacza - radioterapia i post-neoadjuwantowe leczenie anty-HER2, obejmujące trastuzumab z lub bez pertuzumabu do maksymalnie roku leczenia u chorych z pCR, a u chorych bez pCR - T-DM1 do 14 cykli (+/- leczenie hormonalne u chorych z rakiem HR-dodatnim); w publikacji nie podano wyników w podgrupie chorych leczonych standardowym neoadjuwantem a następnie pertuzumabem z trastuzumabem pooperacyjnie.

Nieodpowiednia interwencja - pierwsza publikacja wyników badania z randomizacją DESTINY-Breast11 (NCT05113251), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo koniugatu przeciwciała-lek trastuzumabu deruxstekanu (T-DXd) w neoadjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy; pacjentki rozlosowano do 3 grup systemowego leczenia przedoperacyjnego: (1) T-DXd w monoterapii (leczenie eksperymentalne); (2) T-DXd w połączeniu z pertuzumabem, trastuzumabem i paklitaksem (leczenie eksperymentalne) lub (3) grupy kontrolnej leczonej standardowo - chemioterapia w schemacie ddAC (doksorubicyna w gęstej dawce + cyklofosfamid), w sekwencji z pertuzumabem, trastuzumabem i paklitaksem; zgodnie z zaleceniami protokołu badania leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) miało być stosowane zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, wg uznania badacza - radioterapia i post-neoadjuwantowe leczenie anty-HER2, obejmujące trastuzumab z lub bez pertuzumabu do maksymalnie roku leczenia u chorych z tpCR, a u chorych bez tpCR - T-DM1 do 14 cykli (+/- leczenie hormonalne u chorych z rakiem HR-dodatnim); w publikacji nie podano wyników w podgrupie chorych leczonych standardowym neoadjuwantem a następnie pertuzumabem z trastuzumabem pooperacyjnie.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z badania klinicznego II fazy z randomizacją PREDIX HER2 (NCT02568839); badanie miało na celu ocenę efektywności klinicznej neoadjuwantowego leczenia T-DM1 w monoterapii (terapia eksperymentalna) względem standardowej terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią (docetaksel); po 6 cyklach w obu grupach. Pooperacyjnie (adjuwant) chore włączone do badania otrzymywały chemioterapię (epirubicyna + cyklofosfamid; 2 lub 4 cykle, odpowiednio w grupie leczenia standardowego i eksperymentalnej), a następnie 11 cykli trastuzumabu. Nie podano informacji o adjuwantowym stosowaniu pertuzumabu.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Hennessy MA, Leal JP, Huang CY, Solnes LB, Denbow R, Abramson VG, Carey LA, Liu MC, Rimawi M, Specht J, Storniolo AM, Valero V, Vaklavas C, Winer EP, Krop IE, Wolff AC, Cimino-Mathews A, Wahl RL, Stearns V, Connolly RM. Correlation of SUV on Early Interim PET with Recurrence-Free Survival and Overall Survival in Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer (the TBCRC026 Trial). *J Nucl Med* 2023; 64(11):1690-1696. DOI:10.2967/jnumed.123.265853

Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, Harbeck N. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: Study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 2013; 14(1). DOI:10.1186/1745-6215-14-261

Horimoto Y, Ishizuka Y, Ueki Y, Higuchi T, Arakawa A, Saito M. Comparison of tumors with HER2 overexpression versus HER2 amplification in HER2-positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2022; 22(1). DOI:10.1186/s12885-022-09351-4

Huang P, Huang JH, Zheng YB, Cao WM, Shao XY, Chen JQ, Huang Y, Li GL, Sharma K, Zhou HH, Wang XJ, Jin HC, Chen ZH. Cardiac Safety in Breast Cancer Patients Receiving Pegylated Liposome Doxorubicin Sequential Anti-HER2 Monoclonal Antibody Therapy. *Front Pharmacol* 2022; 13:883600. DOI:10.3389/fphar.2022.883600

Hung CC, Tsai IC, Hsu CY, Lin HC. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Breast Cancer Patients: A Single-Center Retrospective Study. *J Clin Med* 2022; 11(5). DOI:10.3390/jcm11051434

Hunter N, Han L, Corbin H, Konnick EQ, Gwin WR, Vinayak S, Linden H, Audeh W, Samraj L, Menicucci AR, Soong TR. Clinicopathologic and molecular characterization of low-grade, early-stage, and HER2-positive invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2025; 163(6):854-865. DOI:10.1093/ajcp/aqaf010

Huober J, Barrios CH, Niihara N, Jarzab M, Chang YC, Huggins-Puhalla SL, Pedrini J, Zhukova L, Graupner V, Eiger D, Henschel V, Gochitashvili N, Lambertini C, Restuccia E, Zhang H. Atezolizumab With Neoadjuvant Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy and Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Primary Results of the Randomized Phase III IMpassion050 Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(25):2946-2956. DOI:10.1200/JCO.21.02772

Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Fasching PA, Afenjar K, Spera G, Lopez-Valverde V, Song C, Trask P, Boulet T, Sparano JA, Symmans WF, Thompson AM, Slamon D. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z jednoramiennego badania klinicznego TBCRC026 (NCT01937117), oceniającego skuteczność neoadjuwantowego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem, bez chemioterapii cytotoksycznej - co nie stanowi postępowania standardowego; z możliwością intensyfikacji leczenia (dodatkowa chemioterapia lub lek anty-HER2) w przypadku niepełnej odpowiedzi klinicznej lub progresji w trakcie leczenia neoadjuwantowego. Leczenie adjuwantowe było stosowane zgodnie ze standardem terapii, w tym wszystkie chore, które nie otrzymały chemioterapii przedoperacyjnie miały otrzymać takie leczenie w adjuwancie. Pertuzumab z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym przyjęło 27% ocenianej próby; dla tej podgrupy nie podano odrębnych wyników.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia główne założenia protokołu badania klinicznego typu *umbrella trial* WSG-ADAPT, badającego możliwości deeskalacji leczenia systemowego stosowanego we wczesnym raku piersi, jak neoadjuwant i postneoadjuwant, w oparciu o wczesne wskaźniki odpowiedzi na leczenie. Pacjentki z wczesnym rakiem HER2-dodatnim kwalifikowano do dwóch badań: WSG-ADAPT HER2+/HR- oraz WSG-ADAPT HER2+/HR+. Żadne z wymienionych badań nie spełniły kryteriów włączenia, z uwagi na brak wyodrębnionej grupy pacjentek leczonych w adjuwancie pertuzumabem z trastuzumabem, po wcześniejszej standardowej chemioterapii neoadjuwantowej z udziałem leków anty-HER2 lub w skojarzeniu z chemioterapią po pierwotnym leczeniu operacyjnym.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu porównania skuteczności leczenia anty-HER2 u chorych z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, z ekspresją HER2 IHC(3+) w tkance guza, w porównaniu do wyników leczenia u chorych z ekspresją HER2 IHC(2+) i dodatnim wynikiem badania FISH; pertuzumab zastosowano u 12% chorych leczonych anty-HER2 i nie podano odrębnych wyników dla chorych leczonych pertuzumabem z trastuzumabem w adjuwancie.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające możliwość ograniczenia kardiotoksyczności sekwencyjnego schematu leczenia adjuwantowego, stosowanego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, obejmującego antracykliny i trastuzumab, poprzez zastosowanie, jednocześnie z trastuzumabem, pegyloowanej liposomalnej doxorubicyny; pertuzumab dodawano do trastuzumabu i chemioterapii u 21% analizowanych chorych, nie podano odrębnych wyników dla tej podgrupy.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie przeprowadzone w pojedynczym ośrodku na Tajwanie, oceniające praktyczną skuteczność leczenia anty-HER2 u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Trastuzumab w ramach leczenia okołoperacyjnego przyjęło 95, a trastuzumab z pertuzumabem - 52 pacjentki. Nie podano wyników w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (i nie oceniano bezpieczeństwa).

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu dokonania charakterystyki kliniczno-patologicznego i molekularnego profilu HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi o niskiej złośliwości (G1); w analizowanej kohorcie adjuwantowe leczenie trastuzumabem z pertuzumabem otrzymała tylko jedna pacjentka.

Nieodpowiedni okres obserwacji - badanie kliniczne z randomizacją IMpassion050, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dodania atezolizumabu do standardowego leczenia okołoperacyjnego (chemioterapia neoadjuwantowa obejmująca antracyklinę i taksan oraz trastuzumab i pertuzumab, leczenie anty-HER2 kontynuowane pooperacyjnie) w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Z uwagi na nieodpowiednią interwencję ocenianą (udział atezolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym) pod kątem włączenia do analizy własnej rozpatrywano wyłącznie ramię kontrolne badania. W okresie wyszukiwania do analizy własnej najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu był jednak krótszy niż 5 lat (grupa kontrolna, bez atezolizumabu: mediana 15,9 miesiąca w omawianej publikacji pełnotekstowej, mediana 43,4 miesiąca - analiza końcowa w doniesieniu konferencyjnym Huober 2024).

Nieodpowiedni okres obserwacji - badanie z randomizacją KRISTINE, oceniające zastosowanie T-DM1 w skojarzeniu z pertuzumabem (możliwość podania chemioterapii wyłącznie w przypadku braku tpCR i RDs >1 cm po neoadjuwancie), w porównaniu do standardowego leczenia okołoperacyjnego chemioterapią neoadjuwantową z udziałem taksanu i platyny oraz pertuzumabu z trastuzumabem (leczenie anty-HER2 kontynuowane po operacji) w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, operacyjnego raka piersi z guzem >2 cm. Ramię eksperymentalne nie odpowiadało

Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(25):2206-2216. DOI:10.1200/JCO.19.00882

Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):115-126. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30716-7

Ignatov T, Gorbunow F, Eggemann H, Ortmann O, Ignatov A. Loss of HER2 after HER2-targeted treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175(2):401-408. DOI:10.1007/s10549-019-05173-4

Imamura S, Mori K, Yasojima H, Mizutani M, Okada K, Hayashi C, Mano M, Masuda N. Genomically determined subtypes and clinicopathological features as predictors of the efficacy of preoperative chemotherapy combined with HER2-targeted therapy for early-stage HER2-positive breast cancer. *BMC Cancer* 2025; 25(1). DOI:10.1186/s12885-025-15133-5

Imran M, Majeed MA, Bin Naeem S, Jamil MA, Shahzad M, Akhtar F, Karim A, Ahmad A, Bano S, Aqib B, Abdullah Javaid Bukhari S. Treatment Outcomes of HER2-Directed Therapy in Patients With HER2-Positive Non-metastatic Breast Cancer in Low-Resource Settings. *Cureus* 2025; 17(8):e90634. DOI:10.7759/cureus.90634

Iwamoto N, Aruga T, Horiguchi S. Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients with HER2-Positive, Node-Negative Tumors (≤ 3 cm). *Breast Care* 2022; 17(4):356-363. DOI:10.1159/000522198

Iwase T, Sridhar N, Kai M, Dong W, Shen Y, Krishnamurthy S, Lucci A, Le-Petross HTC, Nasrazadani A, Saleem S, Layman RM, Valero V, Tripathy D, Woodward WA, Cheng YC, Nakhliis F, Bellon JR, Lynce F, Ueno NT. Neoadjuvant HER2-targeted regimens with or without anthracyclines for HER2-positive inflammatory breast cancer: a multicenter retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2025; 214(1):69-77. DOI:10.1007/s10549-025-07795-3

Jagiello-Gruszfeld AI, Rosinska M, Meluch M, Pogoda K, Niwinska A, Sienkiewicz R, Grous A, Winter P, Nowecki ZI. Neoadjuvant Pertuzumab Plus Trastuzumab in Combination with Docetaxel and Carboplatin in Patients with HER2-Positive Breast Cancer: Real-World Data from the National

przyjętym kryteriom włączenia (T-DM1 zamiast trastuzumabu); możliwość włączenia do analizy własnej rozpatrywano wyłącznie w odniesieniu do grupy kontrolnej. W okresie wyszukiwania do analizy własnej najdłuższy dostępny okres obserwacji w badaniu był jednak krótszy niż 5 lat (mediana 36,9 miesiąca w ramieniu kontrolnym).

Nieodpowiednia interwencja - badanie z randomizacją KRISTINE, oceniające zastosowanie T-DM1 w skojarzeniu z pertuzumabem (możliwość podania chemioterapii wyłącznie w przypadku braku tpCR i RDs >1 cm po neoadjuwancji), w porównaniu do standardowego leczenia okołoperacyjnego chemioterapią neoadjuwantową z udziałem taksanu i platyny oraz pertuzumabu z trastuzumabem (leczenie anty-HER2 kontynuowane po operacji) w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, operacyjnego raka piersi z guzem >2 cm. Ramię eksperymentalne nie odpowiadało przyjętym kryteriom włączenia (T-DM1 zamiast trastuzumabu); możliwość włączenia do analizy własnej rozpatrywano wyłącznie w odniesieniu do grupy kontrolnej. Publikacja prezentuje wyniki wyłącznie z przedoperacyjnej fazy badania (przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie, mające na celu ocenę występowania niezgodności pomiędzy stanem HER2 w pierwotnym guzie nowotworowym piersi, a ponownym wynikiem oceny HER2 - w materiale operacyjnym u pacjentek po leczeniu neoadjuwantowym (choroba resztkowa) lub zmianach przerzutowych; podano wyniki oceny niezgodności stanu HER2 u chorych przeleczonych uprzednio trastuzumabem z pertuzumabem, w porównaniu do leczonych trastuzumabem - zmiana stanu HER2 po leczeniu neoadjuwantowym nie stanowi ocenianego punktu końcowego, jest to wynik o nieznanym obecnie znaczeniu klinicznym; ocenę DFS i OS w badanej kohorcie podano bez wyodrębnienia pacjentek leczonych pertuzumabem.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające biologiczny podtyp raka piersi (ang. *intrinsic subtype*) i cechy kliniczno-patologiczne jako potencjalne predyktory wyników leczenia neoadjuwantowego w populacji chorych na HER2-dodatniego (wg standardowej oceny IHC/FISH), wczesnego raka piersi; nie podano informacji ani wyników dotyczących pooperacyjnej fazy leczenia systemowego (adjuwantu).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające rzeczywistą efektywność terapii stosowanych u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w Pakistanie. Chorych w analizowanej kohorcie podzielono na grupy, w zależności od otrzymanego leczenia neoadjuwantowego (chemioterapia bez leczenia anty-HER2, CTH+trastuzumab i CTH+trastuzumab+pertuzumab); nie podano żadnych informacji dotyczących leczenia adjuwantowego.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające praktyczną efektywność leczenia adjuwantowego, obejmującego chemioterapię i leki anty-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab) w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi bez zajętych węzłów chłonnych w wyjściowej ocenie klinicznej i guzem ≤ 3 cm, które nie były leczone neoadjuwantowo. W ocenie patologicznej stwierdzono cechę pN1mic u ogółem 7% włączonych chorych, a u pozostałych - pN0.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu dokonania porównawczej oceny praktycznej skuteczności dwóch schematów chemioterapii neoadjuwantowej (zawierającego i niezawierającego antracykliny) u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, zapalnego raka piersi. W leczeniu neoadjuwantowym u wszystkich chorych (w obu porównywanych grupach) stosowano schemat zawierający trastuzumab z pertuzumabem: z antracyklinami - docetaksel, trastuzumab, pertuzumab, dokсорubicyna, cyklofosamid; lub bez antracyklin - docetaksel, karboplatyna, trastuzumab i pertuzumab. Pooperacyjnie (adjuwant) leczenie anty-HER2 otrzymało większość analizowanych chorych (odpowiednio 91,8% vs 84,6% w porównywanych grupach), jednak nie podano, czy (i u ilu) pacjentek w adjuwancji podawano pertuzumab, ani nie wyodrębniono wyników dla chorych leczonych adjuwantowo z udziałem pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne, polskie badanie obserwacyjne, oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo neoadjuwantowego schematu docetaksel + karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem analizy w podgrupach wg wieku; jak zaznaczono w publikacji, z uwagi na brak refundacji pertuzumabu i T-DM1 (w okresie objętych badaniem) w leczeniu adjuwantowym, jedyną stosowaną pooperacyjnie terapią anty-HER2 w analizowanej kohorcie był trastuzumab.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Institute of Oncology in Poland. *Cancers* (Basel) 2022; 14(5). DOI:10.3390/cancers14051218

Jiao D, Dai H, Fei J, Wang D, Zhang J, Zhang J, Wang J, Guo X, Zhao Y, Liu Z. Impact of Hormone Receptor Status and HER2 Expression on Neoadjuvant Targeted Therapy Response in HER2-Positive Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Mod Pathol* 2025; 38(8):100778. DOI:10.1016/j.modpat.2025.100778

Jiao D, Li G, Dai H, Wang J, Zhang J, Hou Y, Guo X, Zhao Y, Gong X, Liu Z. Comparison of the Response to Neoadjuvant Therapy Between Immunohistochemistry HER2 (3+) and HER2 (2+)/ISH+ Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Oncologist* 2024; 29(7):e877-e886. DOI:10.1093/oncolo/oyae047

Kajanto LA, Gheorghe AS, Komporal IA, Mihaila RI, Iovanescu EA, Radu AM, Georgescu B, Zob DL, Stanculeanu D. Cardiotoxic Effects of HER2-Targeted Therapies: Insights From a Retrospective Study at a Romanian Oncology Center. *Cureus* 2025; 17(4):e83012. DOI:10.7759/cureus.83012

Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, Pohlmann PR, Nunes R, Herbolzheimer P, Warren R, Srichai MB, Hofmeyer M, Asch F, Tan M, Isaacs C, Swain SM. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRT, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 185(3):863-868. DOI:10.1007/s10549-020-06053-y

Kim JY, Nam SJ, Lee JE, Yu J, Chae BJ, Lee SK, Ryu JM, Ahn JS, Im YH, Kim SW, Park YH. Real World Evidence of Neoadjuvant Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab/Pertuzumab (TCHP) in Patients with HER2-Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer: A Single-Institutional Clinical Experience. *Cancer Res Treat* 2022; 54(4):1091-1098. DOI:10.4143/crt.2021.901

Kim N, Kim J-Y, Park W, Cho WK, Kim TG, Im Y-H, Ahn JS, Lee JE, Nam SJ, Kim SW, Yu J, Chae BJ, Lee SK, Ryu J-M, Park YH, Kim H. Benefit of postoperative regional nodal irradiation in patients receiving preoperative systemic therapy with docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab for HER2-positive breast cancer. *Breast* 2023; 72. DOI:10.1016/j.breast.2023.103594

Kirschbrown WP, Kågedal M, Wang B, Lindbom L, Knott A, Mack R, Monemi S, Nijem I, Girish S, Freeman C, Fumagalli D, McConnell R, Jerusalem G, Twelves C, Baselga J, von Minckwitz G, Bines J, Garg A. Pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of pertuzumab in patients with operable HER2-positive early breast cancer in the APHINITY study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 83(6):1147-1158. DOI:10.1007/s00280-019-03826-1

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

Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne, w którym badano zależność pomiędzy ekspresją białka HER2 i stanem receptorów hormonalnych a wrażliwością na leczenie neoadjuwantowe anty-HER2 w dwóch kohortach chińskich pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi; pertuzumab w z trastuzumabem i chemioterapią otrzymały wszystkie pacjentki w kohorcie 2 (i 29% pacjentek w kohorcie 1); nie podano jednak żadnych informacji, czy i jakie leczenie anty-HER2 było kontynuowane pooperacyjnie.

Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne, w którym badano zależność pomiędzy stopniem ekspresji białka HER2 a odpowiedzią na leczenie neoadjuwantowe anty-HER2, z uwzględnieniem długoterminowej skuteczności, w dwóch kohortach chińskich pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi; pertuzumab w z trastuzumabem i chemioterapią otrzymały wszystkie pacjentki w kohorcie 2 (i 29% pacjentek w kohorcie 1); nie podano jednak żadnych informacji, czy i jakie leczenie anty-HER2 było kontynuowane pooperacyjnie.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające występowanie kardiotoksyczności u chorych na HER2-dodatniego raka piersi; w badanej kohorcie uwzględniono 45 chorych z rozpoznaniem, HER2-dodatniego raka piersi, z czego trastuzumab z pertuzumabem stosowano u 25 (55,6%); nie podano żadnej informacji dotyczącej stadium zaawansowania raka piersi w analizowanej populacji chorych ani schematu, w którym leki anty-HER2 były stosowane (adjuwant, neoadjuwant, leczenie paliatywne).

Nieodpowiednia populacja - badanie kliniczne SAFE-HEaRT (NCT01904903), mające na celu ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego stosowania terapii anty-HER2 (trastuzumabu, pertuzumabu i T-DM1) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z wyjściowo występującą dysfunkcją serca. Do badania włączano pacjentki w stadium zaawansowania klinicznego raka piersi od I do IV (zatem populacja zawiera chore na raka z przerzutami); ponadto kryterium włączenia była obecność wyjściowego obniżenia LVEF do 40-49% (poniżej wartości 50% wymaganej we wnioskowanym programie lekowym jako minimum).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo neoadjuwantowego schematu zawierającego docetaksel, karboplatinę, trastuzumab i pertuzumab u chorych na wczesnego (w tym - miejscowo zaawansowanego), HER2-dodatniego raka piersi w Korei Południowej. Część pacjentek otrzymała pertuzumab z trastuzumabem również w adjuwancji (3,5% pacjentek z tpCR po neoadjuwancji i 7,5% pacjentek z chorobą resztkową); nie przedstawiono jednak odrębnej oceny skuteczności ani bezpieczeństwa dla tej podgrupy chorych.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo adjuwantowej radioterapii u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w Korei Południowej po leczeniu neoadjuwantowym docetaksel, karboplatiną, trastuzumabem i pertuzumabem, w zależności od stanu węzłów chłonnych. Pertuzumab z trastuzumabem w adjuwancji otrzymała niewielka część analizowanych pacjentek (2,7%; n = 7), w związku z czym autorzy badania nie przeprowadzili analizy w tej podgrupie chorych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje analizę farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu, przeprowadzoną w podgrupie 72 chorych z badania APHINITY (na 4805 włączonych do badania). Oceniano zależność pomiędzy ekspozycją na lek a skutecznością i bezpieczeństwem; w analizie własnej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z innych publikacji z badania APHINITY, prezentujących wyniki w populacji ITT i poszukiwanej podgrupie z zajętymi węzłami chłonnymi.

Nieodpowiednia interwencja - badanie fazy Ib, typu *dose-finding*; u każdej osoby badanej (część 1 badania - zdrowi mężczyźni; część 2 badania - chore na HER2-dodatniego raka piersi, które otrzymały już standardową terapię neoadjuwantową i/lub adjuwantową) stosowano tylko jedną dawkę leku (trastuzumab i/lub pertuzumab w postaci IV lub SC, w zależności od kohorty).

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Phase Ib Dose-Finding Study. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(5):702-716. DOI:10.1002/jcph.1362

Kook Y, Kim JH, Jang JS, Bae SJ, Baek SH, Jeong J, Choi JY, Shin DS, Ryu JM, Ahn SG. Adjuvant Trastuzumab Plus Pertuzumab Versus Trastuzumab Alone in Patients Achieving Pathologic Complete Response After Chemotherapy With Trastuzumab and Pertuzumab: A Retrospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer* 2025; 25(2):164-171. DOI:10.1016/j.clbc.2024.11.006

Krop IE, Im SA, Barrios C, Bonnefoi H, Gralow J, Toi M, Ellis PA, Gianni L, Swain SM, Im YH, De Laurentiis M, Nowecki Z, Huang CS, Fehrenbacher L, Ito Y, Shah J, Boulet T, Liu H, Macharia H, Trask P, Song C, Winer EP, Harbeck N. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(5):438-448. DOI:10.1200/JCO.21.00896

Krop IE, Mitterperger L, Paulson JN, Andre F, Bonnefoi H, Loi S, Loibl S, Gelber RD, Caballero C, Bhaskaran R, Dreezen C, Menicucci AR, Bernards R, van 't Veer LJ, Piccart MJ. Prediction of Benefit From Adjuvant Pertuzumab by 80-Gene Signature in the APHINITY (BIG 4-11) Trial. *JCO Precis Oncol* 2024; 8:e2200667. DOI:10.1200/PO.22.00667

Lauffer-Perl M, Mor L, Milwidsky A, Derakhshesh M, Amrami N, Moshkovits Y, Arnold J, Topilsky Y, Arbel Y, Rozenbaum Z. Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among Patients with Active Breast Cancer: A Cardio-Oncology Registry. *Isr Med Assoc J* 2020; 22(9):564-568

Lavasani SM, Somlo G, Yost SE, Frankel PH, Ruel C, Cui Y, Murga M, Tang A, Martinez N, Kruper L, Tumyan L, Schmolze D, Yeon C, Yuan Y, Waisman JR, Mortimer J. Phase 2 prospective open label study of neoadjuvant nab-paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Cancer* 2023; 129(5):740-749. DOI:10.1002/cncr.34589

LeVeé A, Spector K, Larkin B, Dezem F, Plummer J, Dadmanesh F, Patil S, McArthur HL. Incidence and prognostic impact of HER2-positivity loss after dual HER2-directed neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer. *Cancer Med* 2023; 12(9):10647-10659. DOI:10.1002/cam4.5817

Li JJ, Wang ZH, Chen L, Zhang WJ, Ma LXX, Wu J, Liu GY, Hou YF, Yu KD, Di GH, Fan L, Jiang YZ, Jiang SH, Liang QN, Shen Y, Shao ZM. Efficacy and safety of neoadjuvant SHR-A1811 with or without pyrotinib in women with locally advanced or early HER2-positive breast cancer: a randomized, open-label, phase II trial. *Ann Oncol* 2025; 36(6):651-659. DOI:10.1016/j.annonc.2025.02.011

Litvak A, Batukbhai B, Russell SD, Tsai HL, Rosner GL, Jeter SC, Armstrong D, Emens LA, Fetting J, Wolff AC, Silhy R, Stearns V, Connolly RM. Racial

Nieodpowiedni okres obserwacji - retrospektywne badanie przeprowadzone w 2 ośrodkach w Korei Południowej, oceniające wyniki leczenia chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną po neoadjuwantowym leczeniu trastuzumabem z pertuzumabem, w zależności od zastosowanego leczenia adjuwantowego (wyłącznie trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem). Ogółem do analizowanej kohorty włączono 386 chorych, z czego pertuzumab w adjuwancie przyjęło 69. Mediana okresu obserwacji, podana dla całej analizowanej kohorty, wyniosła 49 miesięcy (okres obserwacji krótszy niż 5 lat).

Nieodpowiedni okres obserwacji - badanie z randomizacją KAITLIN, oceniające możliwość zastąpienia taksanu i trastuzumabu trastuzumabem emtanzyną w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego, operacyjnego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Interwencja eksperymentalna nie spełniała kryteriów włączenia do analizy własnej z uwagi na brak trastuzumabu i niestandardową chemioterapię (bez taksanu), wobec czego dalej analizowano możliwość włączenia do przeglądu wyników z grupy kontrolnej, w której stosowano chemioterapię z udziałem antracykliny, a następnie taksan w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem. Mediana okresu obserwacji w ramieniu kontrolnym (57,1 miesiąca) była jednak krótsza niż 5 lat.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie kliniczno-kontrolne, zagnieżdżone w badaniu klinicznym z randomizacją APHINITY, oceniające wartość predykcyjną sygnatury genowej ocenianej testem Blueprint w subpopulacji 1023 chorych z badania APHINITY (na 4804 włączonych do tego badania ogółem). Jedynym uwzględnionym punktem końcowym było IDFS w podgrupach wg sygnatur genowych Blueprint i MammaPrint - ocena w tych testach nie stanowi obecnie rutynowej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanej populacji chorych na raka piersi; w analizie własnej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z innych publikacji z badania APHINITY, prezentujących wyniki w populacji ITT i poszukiwanej podgrupie z zajętejmi węzłami chłonnymi.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności polekowej u chorych na raka piersi w odniesieniu do poszczególnych terapii. W analizowanej kohorcie chorych 36% było leczonych z powodu choroby przerzutowej, nie wyodrębniono podgrupy chorych na wczesnego raka piersi, leczonych adjuwantowo z udziałem pertuzumabu i trastuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - jednoramienne badanie kliniczne II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo neoadjuwantowej terapii chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, obejmującej nab-paklitaksel, trastuzumab i pertuzumab; w leczeniu adjuwantowym jako kontynuację terapii anty-HER2 stosowano wyłącznie trastuzumab.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające częstość występowania utraty dodatniego statusu HER po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem podwójnej blokady HER2 w skojarzeniu z CTH; nie podano szczegółowych informacji dotyczących leczenia adjuwantowego.

Nieodpowiednia interwencja - pierwsza publikacja wyników badania klinicznego II fazy, z randomizacją, prowadzonego w ramach szerszego *umbrella trial* FASCINATE-N, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo nowego koniugatu przeciwciała-lek (w monoterapii lub skojarzeniu z pyrotinibem) w leczeniu neoadjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, w porównaniu do standardowego leczenia neoadjuwantowego obejmującego chemioterapię (nab-paklitaksel i karboplatyna) oraz pertuzumab z trastuzumabem; w leczeniu adjuwantowym kontynuacja leków anty-HER2 (pertuzumabu i trastuzumabu) była rekomendowanym postępowaniem u chorych, u których uzyskano tpCR. W omawianej publikacji podano jedynie wyniki neoadjuwantowej fazy leczenia.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w którym analizie poddano różnice pomiędzy czarnymi a białymi pacjentkami z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych trastuzumabem z lub bez pertuzumabu w adjuwancie lub

disparities in the rate of cardiotoxicity of HER2-targeted therapies among women with early breast cancer. *Cancer* 2018; 124(9):1904-1911.

DOI:10.1002/cncr.31260

Liu X, Liu Z, Li C, Song X, Wang X, Li S, Yu Z. PR status is a more decisive factor in efficacy of adding pertuzumab into neoadjuvant therapy for HER2-positive and lymph node-positive breast cancer than ER status: a real-world retrospective study in China. *World J Surg Oncol* 2023; 21(1).

DOI:10.1186/s12957-023-03178-4

Llombart-Cussac A, Pérez-García J, Brasó-Maristany F, Paré L, Villacampa G, Gion M, Schmid P, Colleoni M, Borrego MR, Galván P, Parker JS, Buckingham W, Perou CM, Villagrassá P, Guerrero JA, Sampayo-Cordero M, Mancino M, Prat A, Cortés J. HER2DX Genomic Assay in HER2-Positive Early Breast Cancer Treated with Trastuzumab and Pertuzumab: A Correlative Analysis from the PHERGain Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2024; 30(18):4123-4130. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-0464

Llombart-Cussac A, Prat A, Pérez-García JM, Mateos J, Pascual T, Escrivà-de-Romani S, Stradella A, Ruiz-Borrego M, de Las Heras BB, Keyaerts M, Galvan P, Brasó-Maristany F, García-Mosquera JJ, Guiot T, Gion M, Sampayo-Cordero M, Di Cosimo S, Pérez-Escuredo J, de Frutos MA, Cortés J, Gebhart G. Clinicopathological and molecular predictors of [(18)F]FDG-PET disease detection in HER2-positive early breast cancer: RESPONSE, a substudy of the randomized PHERGain trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024; 51(9):2733-2743. DOI:10.1007/s00259-024-06683-0

Louis FM, van der Voort A, van Ramshorst MS, Dalletakis A, Mandjes IA, Kemper I, Agterof MJ, van der Steeg WA, Heijns JB, van Bakkum ML, Siemerink EJM, Kuijper JM, Scholten A, Wesseling J, Vrancken Peeters MTFD, Egeler MD, van de Poll-Franse LV, Mann RM, Sonke GS. MRI-based personalisation of neoadjuvant chemotherapy duration in HER2-positive early breast cancer (TRAIN-3): primary results from a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2026; 27(3):349-360. DOI:10.1016/S1470-2045(25)00707-7

Luo Y, Li W, Jiang Z, Zhang Q, Wang L, Mao Y, Tian-Heijnen VCG, Im SA, McConnell R, Bejarano S, Fumagalli D, Bines J, Wang B, Garg A, Kirschbrown WP, Xu B. Pharmacokinetics of pertuzumab administered concurrently with trastuzumab in Chinese patients with HER2-positive early breast cancer. *Anticancer Drugs* 2019; 30(8):866-872. DOI:10.1097/CAD.0000000000000808

Ma P, Fu Y, Vetter M. Personalizing pertuzumab and trastuzumab dosing regimens for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *HER2阳性乳腺癌辅助治疗中帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的个体化给药研究* 2020; 25(1):10-21.

DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2020.01.003

neoadjuwancie, pod względem częstości kardiotoksyczności i przerywania leczenia anty-HER2 przed ukończeniem planowanego roku terapii. Pertuzumab otrzymało 13 na 216 włączonych chorych i nie podano odrębnych wyników dla tej podgrupy.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w którym analizie poddano stan receptora PgR jako potencjalnego predyktora odpowiedzi i przeżycia bez wznowy choroby w przypadku dodania pertuzumabu do neoadjuwantowej terapii trastuzumabem i chemioterapią. Z danych podanych w publikacji wynika, że większość uwzględnionych w badaniu pacjentek pooperacyjnie kontynuowała leczenie anty-HER2, z lub bez chemioterapii, jednak nie podano szczegółów tego leczenia (w tym, czy i u ilu pacjentek w adjuwancie również zastosowano pertuzumab).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - jedna z publikacji z badania klinicznego z randomizacją PHERGain, oceniającego możliwość deeskalacji systemowego leczenia okołoperacyjnego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi wykazujących wczesną odpowiedź metaboliczną na leczenie celowane anty-HER2; praca prezentuje dodatkową, retrospektywną analizę przeprowadzoną w celu walidacji testu HER2DX, mającego przewidywać wystąpienie tpCR po leczeniu neoadjuwantowym; dodatkowo pokazano korelację oceny ryzyka wznowy w teście HER2DX z 3-letnim IDFS w łącznej populacji pacjentek grup B (po niestandardowej strategii neoadjuwantowej) i grupy A (standardowy neoadjuwant i adjuwant), które otrzymały w leczeniu okołoperacyjnym zarówno pertuzumab z trastuzumabem jak i chemioterapię; w pracy nie przedstawiono wyników oceny skuteczności leczenia adjuwantowego w poszukiwanej populacji z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych, ani żadnych wyników oceny bezpieczeństwa.

Nieodpowiednia interwencja - badanie RESPONSE, stanowiące *substudy* badania z randomizacją PHERGain, przeprowadzone w celu kliniczno-patologicznych i molekularnych predyktorów wyników oceny guza nowotworowego w badaniu [18F] FDG-PET; do badania RESPONSE włączono pacjentki z HER2-dodatnim, wczesnym rakiem piersi i guzem $\geq 1,5$ cm w badaniu MRI lub USG, które zostały poddane skriningowi pod kątem włączenia do badania PHERGain (w tym pacjentki, które ostatecznie nie zostały włączone do tego badania); nie podano żadnych informacji i leczeniu zastosowanym w badanej kohorcie, nie wyróżniono podgrupy poddanej interwencji spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej.

Nieodpowiednia interwencja - jednoramienne badanie kliniczne II fazy TRAIN-3, oceniające możliwość skrócenia chemioterapii w leczeniu przedoperacyjnym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, w oparciu o ocenę radiologiczną (MRI) odpowiedzi w trakcie trwania leczenia neoadjuwantowego (strategia deeskalacji leczenia); w leczeniu neoadjuwantowym, poza chemioterapią, wszystkie pacjentki otrzymały pertuzumab z trastuzumabem, a po leczeniu chirurgicznym chore, u których uzyskano pCR po leczeniu neoadjuwantowym kontynuowały pertuzumab z trastuzumabem; w przypadku RD u chorych ze skróconą przedoperacyjnie chemioterapią kontynuowano pominięte cykle CTH z pertuzumabem i trastuzumabem, a następnie podawano T-DM1. Oceniana interwencja nie odpowiada praktyce klinicznej - aktualnie czas trwania / liczba cykli chemioterapii neoadjuwantowej nie jest uzależniona od wyników odpowiedzi radiologicznej, tj. nie przewiduje się możliwości przyspieszenia leczenia operacyjnego, w przypadku uzyskania odpowiedzi radiologicznej w badaniu MRI po 3 cyklach CTH.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje analizę farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu, przeprowadzoną w podgrupie 32 chińskich chorych z badania APHINITY (na 4805 pacjentek ogółem włączonych do badania). Publikacja nie zawiera poszukiwanych punktów końcowych; w analizie własnej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z innych publikacji z badania APHINITY, prezentujących wyniki w populacji ITT i poszukiwanej podgrupie z zajętymi węzłami chłonnymi.

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja prezentuje przegląd danych dotyczących farmakokinetyki pertuzumabu i trastuzumabu oraz opis przypadku.

Ma Y, Zhu M, Lv M, Yuan P, Chen X, Liu Z. Impact of residual disease biomarkers on the prognosis of HER2-positive breast cancer following neoadjuvant therapy. *Cancer Med* 2023; 12(10):11293-11304. DOI:10.1002/cam4.5839

Martínez-Sáez O, Cortés J, Ciruelos E, Marín-Aguilera M, González G, Paré L, Herrera A, Villagrasa-González P, Prat A, Martín M. Management of early-stage HER2-positive breast cancer and attitudes towards HER2DX test in Spain: insights from a nationwide survey. *Clin Transl Oncol* 2024; 26(8):2060-2069. DOI:10.1007/s12094-024-03409-4

Masuda N, Ohtani S, Takano T, Inoue K, Suzuki E, Nakamura R, Bando H, Ito Y, Ishida K, Yamanaka T, Kuroi K, Yasojima H, Kasai H, Takasuka T, Sakurai T, Kataoka TR, Morita S, Ohno S, Toi M. A randomized, 3-arm, neoadjuvant, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 180(1):135-146. DOI:10.1007/s10549-020-05524-6

Matikas A, Johansson H, Grybäck P, Bjöhle J, Acs B, Boyaci C, Lekberg T, Fredholm H, Elinder E, Margolin S, Isaksson-Friman E, Bosch A, Lindman H, Adra J, Andersson A, Agartz S, Hellström M, Zerdes I, Hartman J, Bergh J, Hatschek T, Foukakis T. Survival Outcomes, Digital TILs, and On-treatment PET/CT During Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer: Results from the Randomized PREDIX HER2 Trial. *Clin Cancer Res* 2023; 29(3):532-540. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-2829

Matsunuma R, Nakagaki S, Nakatani E, Kikuchi M, Wada N, Yonezawa K, Isono T, Hayami R, Kaga M, Tsuneizumi M. Impact of modified dexamethasone administration sequence on infusion reaction incidence in HER2-positive breast cancer: a randomized multicenter trial. *Breast Cancer* 2025; 32(6):1308-1317. DOI:10.1007/s12282-025-01752-0

Maurer C, Agostinetto E, Ameye L, Lambertini M, Martel S, Ponde N, Brandão M, Poggio F, Ferreira A, Schiff R, De Angelis C, Gelber RD, Dent S, Thomssen C, Piccart M, de Azambuja E. Association of statin use on survival outcomes of patients with early-stage HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *Breast Cancer Res Treat* 2025; 212(1):57-69. DOI:10.1007/s10549-025-07699-2

Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, Holte E, Fagerland MW, Larsen AI, Blix ES, Geisler J, Wethal T, Omland T. Rationale and design of the PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Cardiooncology* 2021; 7(1):33. DOI:10.1186/s40959-021-00115-w

Mitchell MP, Shaitelman SF, Smith BD, Krishnamurthy S, Valero V, Rauch GM, Shen Y, Lin H, Kuerer HM. Feasibility of breast conserving surgery alone in HER2-positive exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy. *Eur J Surg*

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające znaczenie prognostyczne poszczególnych charakterystyk kliniczno-patologicznych choroby resztkowej u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi po leczeniu neoadjuwantowym. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentki, u których nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym (choroba resztkowa); pacjentki takie są wykluczone z populacji wnioskowanego programu lekowego.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie ankietowe, przeprowadzone wśród onkologów klinicznych w celu dokonania analizy aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w Hiszpanii; publikacja nie zawiera jakichkolwiek wyników uzyskanych w populacji chorych.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne II fazy, z randomizacją, Neo-peaks (JBCRG20), oceniające dwie nowe terapie neoadjuwantowe z udziałem T-DM1, w porównaniu do standardowej terapii neoadjuwantowej zawierającej docetaksel, karboplatinę, trastuzumab i pertuzumab, u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Rekomendowanym leczeniem adjuwantowym anty-HER2 była kontynuacja trastuzumabu; nie podano żadnej informacji dotyczącej pooperacyjnego stosowania pertuzumabu w badanej próbce chorych.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z badania klinicznego II fazy z randomizacją PREDIX HER2 (NCT02568839); badanie miało na celu ocenę efektywności klinicznej neoadjuwantowego leczenia T-DM1 w monoterapii (terapia eksperymentalna) względem standardowej terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią (docetaksel); po 6 cyklach w obu grupach. Pooperacyjnie (adjuwant) chore włączone do badania otrzymywały chemioterapię (epirubicyna + cyklofosfamid; 2 lub 4 cykle, odpowiednio w grupie leczenia standardowego i eksperymentalnej), a następnie 11 cykli trastuzumabu. Nie podano informacji o adjuwantowym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne z randomizacją, oceniające wpływ stosowania deksametazonu bezpośrednio przed podaniem trastuzumabu, w schemacie pertuzumab + trastuzumab + docetaksel, zamiast standardowego stosowania tego leku przed podaniem docetakselu (w tym samym schemacie), w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym chorych na HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi, na ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem i ogólny profil zdarzeń niepożądanych. Opisany schemat leczenia zastosowano w adjuwancie u blisko 30% pacjentek w obu ramionach badania; nie wyodrębniono wyników dla podgrupy chorych leczonych adjuwantowo.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - prezentacja na temat zależności wyników, a stosowaniem statyn, brak informacji o punktach końcowych w analizowanych podgrupach w zestawieniu pertuzumab+trastuzumab vs trastuzumab.

Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje założenia protokołu badania klinicznego z randomizacją PRADA II (NCT03760588), oceniającego podawanie salkubitrilu/walsartanu, w porównaniu z placebo, jednocześnie z antracykliną (epirubicyna) +/- trastuzumabem i pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym i/lub adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi, pod względem skuteczności w redukcji ryzyka kardiotoxyczności. Populację badania stanowią pacjentki z wczesnym rakiem piersi, bez względu na wyjściowy stan HER2 (populacja mieszana).

Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie kliniczne, oceniające możliwość pominięcia radioterapii u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patologiczna na leczenie neoadjuwantowe

Oncol 2024; 50(12).

DOI:10.1016/j.ejso.2024.108613

Mogica JP, Tang H, Liang Y, Zhong M, Hui P, Hari-gopal M, Krishnamurti U, Fischbach NA, Zhan H. Prognostic impact of reduced HER2 protein expression in post-neoadjuvant therapy resection specimens: A single institution experience and review of the literature. *Breast* 2023; 72:103586. DOI:10.1016/j.breast.2023.103586

Mokfi R, Boutaagount F, Maskrout M, Bennour S, Senoussi C, Nadif L, Berrada N, Lamine L, Bouhou I, Naciri S, Rais G. Pathologic Complete Response Rates in Early-Stage Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Anti-HER2 Therapy: A Real-World Experience. *Cureus* 2025; 17(12):e99779. DOI:10.7759/cureus.99779

Mueller C, Rangan R, Kruse M, Al-Hilli Z. Trends in the Management of Small HER2-Positive Breast Cancers. *Ann Surg Oncol* 2025; 32(8):5510-5520. DOI:10.1245/s10434-025-17430-6

Muppidi N, Adesoye T, Yi M, Sun SX, Chavez-MacGregor M, Singh P, Karuturi M, Tamirisa N, Hunt KK, Teshome M. Clinical Outcomes in Patients with Early Stage Node-Negative HER2-Positive Breast Cancer Receiving Upfront Surgery or Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg Oncol* 2024; 31(13):8795-8801. DOI:10.1245/s10434-024-16087-x

Nishimura M, Kobayashi T, Aoyama Y, Kawai S, Masuda J, Ozaki Y, Hosonaga M, Fukada I, Maeda T, Yamashita N, Osako T, Takano T, Ueno T. Retrospective analysis of survival of patients with HER2-positive breast cancer with microscopic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Dis* 2025; 44:15581551251403784. DOI:10.1177/15581551251403784

Nitz U, Gluz O, Graeser M, Christgen M, Kuemmel S, Grischke EM, Braun M, Augustin D, Potenberg J, Krauss K, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Stefek A, Fischer HH, Pelz E, Zu Eulenburg C, Kates R, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG-ADAPT-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(5):625-635. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00159-0

Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, Braun M, Potenberg J, Kohls A, Krauss K, Stefek A, Schumacher C, Forstbauer H, Reimer T, Fischer H, Liedtke C, Wuerstlein R, Schumacher J, Kates R, Kreipe H, Harbeck N. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017; 28(11):2768-2772. DOI:10.1093/annonc/mdx494

z udziałem trastuzumabu; do badania kwalifikowano wyłącznie chore bez zajętych węzłów chłonnych w wyjściowej ocenie klinicznej i radiologicznej (cN0).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające znaczenie prognostyczne zmian stopnia ekspresji białka HER2 po leczeniu neoadjuwantowym, w populacji chorych na HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi z ekspresją HER2 ocenioną jako IHC 3+ przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego z udziałem pertuzumabu, trastuzumabu i chemioterapii. W odniesieniu do leczenia adjuwantowego podano, że ogółem 96% pacjentek przyjęło terapię anty-HER2, a u 77% pacjentek z chorobą resztkową zastosowano T-DM1; nie podano, ile pacjentek kontynuowało w adjuwancie pertuzumab, ani nie wyodrębniono takiej podgrupy.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie obserwacyjne, oceniające odsetek odpowiedzi patologicznych po leczeniu neoadjuwantowym CTH, z trastuzumabem lub z trastuzumabem i pertuzumabem oraz czynniki kliniczno-patologiczne związane z odpowiedzią na leczenie i przeżyciem w kohorcie marokańskich chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W okresie pooperacyjnym leczenia adjuwantowego trastuzumabem z pertuzumabem stosowano wyłącznie u pacjentek, u których nie uzyskano całkowitej, patologicznej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe (populacja z RDs, tj. resztkową chorobą inwazyjną w piersi lub węzłach chłonnych - populacja poza ocenianym wskazaniem).

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, mające na celu analizę terapii otrzymywanych w rzeczywistej praktyce klinicznej przez pacjentki z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z małym guzem (cT1) i niezajętymi węzłami chłonnymi (cN0 i pN0); do badania nie kwalifikowano pacjentek z cechami cN+ lub pN+.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające kliniczno-patologiczne i onkologiczne wyniki leczenia chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z guzami ≤3 cm i niezajętymi węzłami chłonnymi (cN0); do badania nie kwalifikowano pacjentek z wyjściową cechą cN+.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, porównujące uzyskane w rzeczywistej praktyce wyniki leczenia adjuwantowego pertuzumabem z trastuzumabem versus trastuzumabem emtanzyną u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z mikroskopijną chorobą resztkową po leczeniu neoadjuwantowym chemioterapią i lekami anty-HER2. Do badania włączano wyłącznie chore z chorobą resztkową (populacja poza ocenianym wskazaniem).

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z sub-badania RCT WSG-ADAPT HER2+/HR- przeprowadzonego w ramach szerszego protokołu klinicznego typu *umbrella-trial* WSG-ADAPT; badanie miało na celu ocenę wartości dodanej chemioterapii (paklitaksel 80 mg/m² QW) do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem z trastuzumabem w populacji pacjentek z HER2-dodatnim HR-ujemnym wczesnym rakiem piersi (cT1-4c, dowolne N); w leczeniu adjuwantowym, prowadzonym poza protokołem badania, rekomendowano stosowanie chemioterapii (4 cykle epirubicyny z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel przez 12 tyg. w grupie, w której nie był on stosowany neoadjuwantowo) i trastuzumabu (do łącznie roku leczenia anty-HER2) - zgodnie z ówczesnym, międzynarodowym standardem, natomiast chemioterapia mogła zostać pominięta u chorych z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym; nie podano informacji o pooperacyjnym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z sub-badania RCT WSG-ADAPT HER2+/HR- przeprowadzonego w ramach szerszego protokołu klinicznego typu *umbrella-trial* WSG-ADAPT; badanie miało na celu ocenę wartości dodanej chemioterapii (paklitaksel 80 mg/m² QW) do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem z trastuzumabem w populacji pacjentek z HER2-dodatnim HR-ujemnym wczesnym rakiem piersi (cT1-4c, dowolne N); w leczeniu adjuwantowym, prowadzonym poza protokołem badania, rekomendowano stosowanie chemioterapii (4 cykle epirubicyny z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel przez 12 tyg. w grupie, w której nie był on stosowany neoadjuwantowo) i trastuzumabu (do łącznie roku leczenia anty-HER2) - zgodnie z ówczesnym, międzynarodowym standardem, natomiast chemioterapia mogła zostać pominięta u chorych z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym; nie podano informacji o pooperacyjnym stosowaniu pertuzumabu. Ponadto w publikacji podano wyłącznie wyniki oceny fazy neoadjuwantowej.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nuciforo P, Thyparambil S, Aura C, Garrido-Castro A, Vilaro M, Peg V, Jimenez J, Vicario R, Cecchi F, Hoos W, Burrows J, Hembrough T, Ferreres JC, Perez-Garcia J, Arribas J, Cortes J, Scaltriti M. High HER2 protein levels correlate with increased survival in breast cancer patients treated with anti-HER2 therapy. *Mol Oncol* 2016; 10(1):138-147. DOI:10.1016/j.molonc.2015.09.002

Okines A, Irfan T, Asare B, Mohammed K, Osin P, Nerurkar A, Smith IE, Parton M, Ring A, Johnston S, Turner NC. Clinical outcomes in patients with triple negative or HER2 positive lobular breast cancer: a single institution experience. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 192(3):563-571. DOI:10.1007/s10549-021-06432-z

Orman S, Aydoğan M, Kinikoğlu O, Yıldırım S, Saryar Busery N, Yıldız HŞ, Türkoğlu E, Kaya T, İşik D, Ay Ersoy S, Odabaş H, Turan N. The Effect of the Clinical-Pathological CPS+EG Staging System on Survival Outcomes in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Treatment: A Retrospective Study. *Medicina* 2025; 61(10). DOI:10.3390/medicina61101813

O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield DL, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi L, Kirchmayer Machackova Z, Stamatovic L. Long-Term Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer in PHrancela, a Randomized, Open-Label Phase II Study. *Clin Breast Cancer* 2025; 25(6):554-559.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2025.04.016

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 (PHrancela): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer* 2021; 152:223-232. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.047

Parsons BM, Uprety D, Smith AL, Borgert AJ, Dietrich LL. A US registry-based assessment of use and impact of chemotherapy in stage I HER2-positive breast cancer. *JNCCN J Nat Compr Cancer Netw* 2018; 16(11):1311-1320. DOI:10.6004/jnccn.2018.7058

Pascual T, Fernandez-Martinez A, Tanioka M, Dieci MV, Pernas S, Gavila J, Guarnieri V, Cortes J, Villagrasa P, Chic N, Vidal M, Adamo B, Muñoz M, Griguolo G, Lombart A, Conte P, Oliveira M, Conte B, Pare L, Galvan P, Carey LA, Perou CM, Prat A. Independent validation of the PAM50-based chemodendocrine score (CES) in hormone receptor-positive HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant anti-HER2-based therapy. *Clin Cancer Res* 2021; 27(11):3116-3125. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4102

Pérez-García JM, Cortés J, Ruiz-Borrego M, Colleoni M, Stradella A, Bermejo B, Dalenc F, Escrivá-de-Romaní S, Calvo Martínez L, Ribelles N, Marmé

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu dokonania oceny klinicznej użyteczności nowej metody wyznaczania stanu receptora HER2 w złośliwych guzach nowotworowych piersi; wśród uwzględnionych w testowej kohorcie 78 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, które otrzymały leczenie anty-HER2 w adjuwancie tylko 10 (x13%) otrzymało pertuzumab z trastuzumabem; nie wyodrębniono wyników leczenia tej podgrupy chorych.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, opisujące terapie stosowane w ośrodku prowadzącym badanie oraz wyniki leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi o podtypie zrazikowym. W kohorcie z wczesnym rakiem piersi żadna z pacjentek nie była leczona pertuzumabem.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające wpływ stosowania systemu kliniczno-patologicznego (stadium zaawansowania + stan receptorów hormonalnych) do oceny ryzyka wznowy wśród chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi leczonych neoadjuwantowo z udziałem leków anty-HER2 (trastuzumab + pertuzumab lub wyłącznie trastuzumab) na przeżywalność. W leczeniu adjuwantowym anty-HER2 stosowano wyłącznie trastuzumab lub, u części pacjentek z RDs, T-DM1; u żadnej pacjentki nie raportowano pooperacyjnego stosowania pertuzumabu.

Nieodpowiednia populacja - długoterminowa analiza wyników badania z randomizacją PHrancela, oceniającego postać SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, zawierającymi pertuzumab i trastuzumab w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (badanie *cross-over*). W żadnej publikacji z badania PHrancela nie zaprezentowano wyników oceny skuteczności w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Ponadto nie zostało spełnione kryterium odpowiedniej metodyki badania, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji 37,1 i 36,3 miesiąca, odpowiednio w grupach SC-FDC-PT → IV-P+T i IV-P+T → SC-FDC-PT). Publikacja spełniła kryteria włączenia do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.

Nieodpowiednia populacja - główna publikacja wyników badania z randomizacją PHrancela, oceniającego postać SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, zawierającymi pertuzumab i trastuzumab w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (badanie *cross-over*). W żadnej publikacji z badania PHrancela nie zaprezentowano wyników oceny skuteczności w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Ponadto nie zostało spełnione kryterium odpowiedniej metodyki badania, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji 37,1 i 36,3 miesiąca, odpowiednio w grupach SC-FDC-PT → IV-P+T i IV-P+T → SC-FDC-PT w analizie długoterminowej, opisanej w publikacji O'Shaughnessy 2025). Publikacja spełniła kryteria włączenia do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające skalę stosowania i wpływ chemioterapii adjuwantowej (z uwzględnieniem leków anty-HER2) na przeżycie całkowite chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi bez wyjściowo zajętych węzłów chłonnych, z małym guzem (<2 cm); do badania nie kwalifikowano pacjentek z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentuje wyniki analizy przeprowadzonej w populacji pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim i HR-dodatnim, wczesnym rakiem piersi, które uczestniczyły w jednym z 7 badań klinicznych oceniających leczenie neoadjuwantowe. Ogółem we włączonych badaniach stosowano w neoadjuwancie leczenie anty-HER2, skojarzone z chemioterapią lub leczeniem hormonalnym, a w leczeniu adjuwantowym rekomendowano kontynuację leczenia anty-HER2 z udziałem trastuzumabu (do dopełnienia rocznego leczenia anty-HER2). Podano informację, że żadna z chorych w leczeniu adjuwantowym nie przyjmowała T-DM1; nie podano żadnej informacji o pooperacyjnym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiedni okres obserwacji - trójkohortowe badanie kliniczne z randomizacją PHERGAIN, w którym ocenie poddano możliwość deeskalacji chemioterapii neoadjuwantowej, stosowanej w ramach systemowego leczenia okołopooperacyjnego u chorych

F, Cortés A, Albacar C, Gebhart G, Prat A, Kerrou K, Schmid P, Braga S, Di Cosimo S, Gion M, Antonarelli G, Popa C, Szostak E, Alcalá-López D, Gener P, Rodríguez-Morató J, Mina L, Sampayo-Cordero M, Llombart-Cussac A. 3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an (18)F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2024; 403(10437):1649-1659. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00054-0

Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Schmid P, Marmé F, Escrivá-de-Romani S, Calvo L, Ribelles N, Martínez N, Albacar C, Prat A, Dalenc F, Kerrou K, Colleoni M, Afonso N, Di Cosimo S, Sampayo-Cordero M, Malfettone A, Cortés J, Llombart-Cussac A. Chemotherapy de-escalation using an (18)F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6):858-871. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00122-4

Pernas S, Guerriero JL, Naumenko S, Goel S, Regan MM, Hu J, Harrison BT, Lynce F, Lin NU, Partridge A, Morikawa A, Hutchinson J, Mittendorf EA, Sokolov A, Overmoyer B. Early on-treatment transcriptional profiling as a tool for improving pathological response prediction in HER2-positive inflammatory breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14:17588359221113269. DOI:10.1177/17588359221113269

Piezzo M, D'aniello R, Avallone I, Barba B, Cianniello D, Cocco S, D'Avino A, Di Gioia G, Di Lauro V, Fusco G, Piscitelli R, von Arx C, De Laurentiis M, Maiolino P. Uptake of trastuzumab biosimilars for the treatment of her2-positive breast cancer: A

na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, operacyjnego, z guzem $\geq 1,5$ cm. Na wstępie badania chore poddano m.in. badaniu PET. Pacjentki, u których nie wykryto mikroprzerzutów rozlosowano do jednej z dwóch grup: w grupie A stosowano standardowe leczenie okołooperacyjne, składające się ze standardowej chemioterapii neoadjuwantowej, opartej na platynie i taksanie oraz leczeniu anty-HER2 (trastuzumab + pertuzumab), które kontynuowano pooperacyjnie (+/- leczenie hormonalne), niezależnie od uzyskanej odpowiedzi patologicznej po neoadjuwancji; w grupie B leczenie rozpoczęto od 2 cykli terapii anty-HER2 (+/- leczenie hormonalne), po których oceniano odpowiedź radiologiczną w badaniu PET - w przypadku uzyskania odpowiedzi radiologicznej leczenie było kontynuowane do operacji, bez chemioterapii, a w przypadku uzyskania tpCR - chemioterapii nie stosowano również w leczeniu adjuwantowym (leki anty-HER2 +/- hormonoterapia); pozostałe pacjentki w grupie B mogły otrzymać chemioterapię przedoperacyjnie w przypadku braku odpowiedzi radiologicznej po 2 pierwszych cyklach lub pooperacyjnie, w przypadku nieuzyskania tpCR. Trzecią grupą (C) utworzono z pacjentek, u których w badaniu PET przed rozpoczęciem leczenia wykryto mikroprzerzuty - leczenie w tej grupie było takie same, jak w grupie A. Interwencja zastosowana w grupie B, z uwagi na zastosowanie strategii deeskalacyjnej (możliwość całkowitego uniknięcia chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu okołooperacyjnym), nie spełniała kryteriów włączenia dotyczących ocenianej interwencji. Z tego względu dalej rozpatrywano możliwość włączenia do przeglądu własnego wyników uzyskanych w grupach A i C (leczonych standardowo, z udziałem pertuzumabu). W okresie wyszukiwania badań do przeglądu własnego wyniki grupy C nie były dostępne, natomiast najdłuższy dostępny okres obserwacji grupy A był krótszy niż 5 lat (mediana 43,3 miesiąca).

Nieodpowiednia interwencja - trójkohortowe badanie kliniczne z randomizacją PHERGain, w którym ocenie poddano możliwość deeskalacji chemioterapii neoadjuwantowej, stosowanej w ramach systemowego leczenia okołooperacyjnego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, operacyjnego, z guzem $\geq 1,5$ cm. Na wstępie badania chore poddano m.in. badaniu PET. Pacjentki, u których nie wykryto mikroprzerzutów rozlosowano do jednej z dwóch grup: w grupie A stosowano standardowe leczenie okołooperacyjne, składające się ze standardowej chemioterapii neoadjuwantowej, opartej na platynie i taksanie oraz leczeniu anty-HER2 (trastuzumab + pertuzumab), które kontynuowano pooperacyjnie (+/- leczenie hormonalne), niezależnie od uzyskanej odpowiedzi patologicznej po neoadjuwancji; w grupie B leczenie rozpoczęto od 2 cykli terapii anty-HER2 (+/- leczenie hormonalne), po których oceniano odpowiedź radiologiczną w badaniu PET - w przypadku uzyskania odpowiedzi radiologicznej leczenie było kontynuowane do operacji, bez chemioterapii, a w przypadku uzyskania tpCR - chemioterapii nie stosowano również w leczeniu adjuwantowym (leki anty-HER2 +/- hormonoterapia); pozostałe pacjentki w grupie B mogły otrzymać chemioterapię przedoperacyjnie w przypadku braku odpowiedzi radiologicznej po 2 pierwszych cyklach lub pooperacyjnie, w przypadku nieuzyskania tpCR. Trzecią grupą (C) utworzono z pacjentek, u których w badaniu PET przed rozpoczęciem leczenia wykryto mikroprzerzuty - leczenie w tej grupie było takie same, jak w grupie A. Interwencja zastosowana w grupie B, z uwagi na zastosowanie strategii deeskalacyjnej (możliwość całkowitego uniknięcia chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu okołooperacyjnym), nie spełniała kryteriów włączenia dotyczących ocenianej interwencji. Z tego względu dalej rozpatrywano możliwość włączenia do przeglądu własnego wyników uzyskanych w grupach A i C (leczonych standardowo, z udziałem pertuzumabu). W analizowanej publikacji opisano wyłącznie wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzyskane w neoadjuwantowej fazie badania (przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego).

Nieodpowiednia interwencja - jednoramienne badanie kliniczne II fazy, oceniające odpowiedź na krótkoterminowe leczenie neoadjuwantowe pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel u chorych z wczesnym, HER2-dodatnim, zapalnym rakiem piersi. Pooperacyjnie pacjentki otrzymywały chemioterapię z udziałem antracykliny, jednak w przypadku uzyskania tpCR chemioterapia oparta na antracyklinie mogła zostać pominięta; oraz pertuzumab i trastuzumab (do dopełnienia rocznego leczenia anty-HER2). Obecnie, w rutynowej praktyce klinicznej, ograniczenie chemioterapii okołooperacyjnej wyłącznie do taksanu nie jest standardową praktyką u chorych z wysokim ryzykiem wznowu.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, analizujące proces wprowadzania do praktyki klinicznej we Włoszech produktów biopodobnych do trastuzumabu. W analizie częstości działań niepożądanych przedstawiono odrębne dane dla schematów skojarzonych trastuzumab + pertuzumab i trastuzumab + pertuzumab +

real-world experience from a cancer center. *Pharmaceutics* 2021; 13(5). DOI:10.3390/pharmaceutics13050684

Pivatto Júnior F, Santos ÂBS, Englert EF, Mazzutti G, Costa GOM, Saffi MAL, Liedke PER, Fritsch VH, Biolo A. Monocyte-to-lymphocyte ratio as predictor of cancer therapy-related cardiotoxicity in patients with breast cancer: a pilot cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 200(3):355-362. DOI:10.1007/s10549-023-06979-z

Pixberg C, Maurer C, Smetanay K, Straßl L, Hlevnjak M, Zapatka M, Wagner CV, Yazdanparast H, Kurzawa J, Erben V, Feng F, Hong C, Hübschmann D, Buschhorn L, Suppeln JP, Michel L, Heublein S, Fremd C, Zivanovic O, Sinn P, Stenzinger A, Haidinger R, Schumacher-Wulf E, Ditsch N, Loibl S, Fröhling S, Link T, Wimberger P, Blohmer J-U, Huebner H, Fasching PA, Janni W, Schlenk RF, Thewes V, Lichter P, Schneeweiss A. COGNITION-GUIDE - Genomics-Guided Targeted Post-Neoadjuvant Therapy in Patients with Early Breast Cancer: Study Design of a Multicenter, Open-Label, Umbrella Phase II Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2025; 85(6):611-619. DOI:10.1055/a-2557-1876

Pixberg C, Zapatka M, Hlevnjak M, Benedetto S, Suppeln JP, Heil J, Smetanay K, Michel L, Fremd C, Körber V, Rübsam M, Buschhorn L, Heublein S, Schäffgen B, Golatta M, Gomez C, von Au A, Wallwiener M, Wolf S, Dikow N, Schaaf C, Gutjahr E, Allgäuer M, Stenzinger A, Pfütze K, Kirsten R, Hübschmann D, Sinn H-P, Jäger D, Trumpp A, Schlenk R, Höfer T, Thewes V, Schneeweiss A, Lichter P. COGNITION: a prospective precision oncology trial for patients with early breast cancer at high risk following neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open* 2022; 7(6). DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100637

Pomponio MK, Burkbauer L, Goldbach M, Nazarian SM, Xie F, Clark AS, Matro JM, Fox KR, Shulman LN, Keele LJ, Tchou J. Refining the indications for neoadjuvant chemotherapy for patients with HER2+ breast cancer: A single institution experience. *J Surg Oncol* 2020; 121(3):447-455. DOI:10.1002/jso.25814

Posch F, Niedrist T, Glantschnig T, Firla S, Moik F, Kolesnik E, Wallner M, Verheyen N, Jost PJ, Zirlik A, Pichler M, Balic M, Rainer PP. Left ventricular ejection fraction and cardiac biomarkers for dynamic prediction of cardiotoxicity in early breast cancer. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9. DOI:10.3389/fcvm.2022.933428

Prat A, Pascual T, De Angelis C, Gutierrez C, Llombart-Cussac A, Wang T, Cortés J, Rexer B, Paré L, Forero A, Wolff AC, Morales S, Adamo B, Brasó-Maristany F, Vidal M, Veeraraghavan J, Krop I, Galván P, Pavlick AC, Bermejo B, Izquierdo M, Rodrik-Outmezguine V, Reis-Filho JS, Hilsenbeck SG, Oliveira M, Dieci MV, Griguolo G, Fasani R, Nucifora P, Parker JS, Conte P, Schiff R, Guarneri V, Osborne CK, Rimawi MF. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(1):46-54. DOI:10.1093/jnci/djz042

Ran R, Zhao S, Zhou Y, Hang X, Wang H, Fan Y, Zhang Y, Qiao Y, Yang J, Dong D. Clinicopathological characteristics, treatment patterns and

chemioterapia, ale nie wyodrębniono danych dla zastosowania tych leków w adjuwancie (w badaniu uwzględniono terapie neoadjuwantowe, adjuwantowe i paliatywne).

Nieodpowiednia interwencja - pilotażowe, prospektywne badanie kohortowe, analizujące możliwość oceny ryzyka kardiotoxyczności na podstawie oznaczenia markerów stanu zapalnego przed rozpoczęciem leczenia, w populacji chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi, uwzględnionych w analizowanej kohorcie, nie stosowano pertuzumabu.

Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje główne założenia protokołu badania klinicznego typu *umbrella-trial*, prowadzonego w populacji chorych z rozpoznaniem wczesnego raka piersi, obciążonych wysokim ryzykiem wznowy, z uwzględnieniem kohorty chorych na raka HER2-dodatniego. Zaplanowana próba chorych z rakiem HER2-dodatnim obejmowała wyłącznie pacjentki z chorobą resztkową (tj. bez tpCR) po standardowym leczeniu neoadjuwantowym, które w rutynowej praktyce klinicznej otrzymały już również post-neoadjuwantowe leczenie T-DM1; zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem w ramach badania zaplanowano dla chorych z rakiem HER2-ujemnym (wg standardowej oceny IHC/ISH), z wykrytą w badaniu mutacją aktywującą genu *ERBB2*.

Nieodpowiednia populacja - pilotażowe badanie kliniczne, w którym weryfikacji poddano wykonalność (ang. *feasibility*) kwalifikacji chorych na wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, poddanych standardowej terapii neoadjuwantowej, do dodatkowego leczenia post-neoadjuwantowego w ramach badania klinicznego II fazy COGNITION-GUIDE, w oparciu o wyniki profilowania genomowego. Zaplanowana próba chorych z rakiem HER2-dodatnim obejmowała wyłącznie pacjentki z chorobą resztkową (tj. bez tpCR) po standardowym leczeniu neoadjuwantowym; zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem w ramach badania zaplanowano dla chorych z rakiem HER2-ujemnym (wg standardowej oceny IHC/ISH), z wykrytą w badaniu mutacją aktywującą genu *ERBB2*.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu porównania skuteczności dwóch strategii leczenia okołoperacyjnego, stosowanego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi: leczenia adjuwantowego i leczenia neoadjuwantowego. W grupie leczonej adjuwantowo trastuzumab z pertuzumabem otrzymało 7,4% (n = 58) pacjentek; nie przedstawiono odrębnych wyników w tej podgrupie chorych.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie oceniające wartość predykcyjną zmian w LVEF oraz biomarkerów sercowych w ocenie ryzyka kardiotoxyczności u pacjentek z HER2-dodatnim, wczesnym rakiem piersi, leczonych terapią neoadjuwantową lub adjuwantową z udziałem trastuzumabu (trastuzumab +/- pertuzumab +/- CTH +/- leczenie hormonalne. Nie podano ile % pacjentek było leczonych pertuzumabem w adjuwancie ani nie podano wyników w tej podgrupie chorych.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentuje wyniki analizy przeprowadzonej w łącznej populacji 5 badań klinicznych (SOLTI-PAMELA, TBCRC023, TBCRC006, PER-ELISA, EGF104090), przeprowadzonych w populacji chorych na HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi, w których w stosowano neoadjuwantowe leczenie anty-HER2 bez chemioterapii cytotoxycznej; stosowanymi lekami anty-HER2 były trastuzumab z lapatynibem lub trastuzumab z pertuzumabem; przeprowadzona analiza nie uwzględnia pooperacyjnego (adjuwantowego) etapu leczenia (ocena tpCR po leczeniu neoadjuwantowym); wyniki długoterminowe analizowano odrębnie na podstawie badania EGF104900, przeprowadzonego w populacji pacjentek z rakiem zaawansowanym (nieoperacyjnym/przerzutowym).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające wpływ stanu receptorów hormonalnych na przebieg i wyniki leczenia chorych na HER2-dodatniego

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

outcomes in patients with HER2-positive breast cancer based on hormone receptor status: a retrospective study. *BMC Cancer* 2024; 24(1). DOI:10.1186/s12885-024-12974-4

Ren X, Zhang X, Ma X, Yang C, Li J, Liu B, Shi C, Liu Y. Changes in HER2 status and survival outcomes in patients with non-pathological complete response after neoadjuvant targeted treatment. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(39):e34903. DOI:10.1097/MD.00000000000034903

Shai A, Wildiers H, Venieri C, Pogoda K, Linderholm B, Lambertini M, Matos L, De Maio D'Esposito E, Hajjaji N, Matos E, González Cortijo L, Fotia G, Fortuna A, Sella T, Gouveia H, Rosset L, Constantinidou A, Angeli E, Cicin I, Tjan-Heijnen V, Ruysers N, Demasure S, Abu Remilah A, Huygh G, Paluch-Shimon S, Chiappe E, Shirron N, Neven P, Artac M, Kilicbas B, Baranesh J, Vicente-Rubio E, Atci M, Amato O, van Duijnhoven F. Adjuvant ovarian function suppression and aromatase inhibitors in premenopausal patients with hormone receptor and HER2 positive breast cancer, by timing of chemotherapy and trastuzumab and response to neoadjuvant therapy. *Breast* 2026; 85:104669. DOI:10.1016/j.breast.2025.104669

Shao Z, Tseng LM, Huang CS, Pang D, Yang Y, Li W, Liao N, Geng C, Zhang Q, Xu B, Liu D, Kwong A. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(3):345-353. DOI:10.1093/jco/hyaa216

Sharaf B, Tamimi F, Al-Abdallat H, Khater S, Salama O, Zayed A, El Khatib O, Qaddoumi A, Horani M, Al-Masri Y, Asha W, Altalla' B, Bani Hani H, Abdel-Razeq H. Dual Anti-HER2 Therapy Vs Trastuzumab Alone with Neoadjuvant Anthracycline and Taxane in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: Real-World Insights. *Biologics* 2025; 19:59-71. DOI:10.2147/BTT.S468650

Shibata N, Yoshinami T, Tamaki K, Nukada T, Ohno S. Real-world data analysis of perioperative chemotherapy patterns, G-CSF use, and FN status in patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 201(2):265-273. DOI:10.1007/s10549-023-07015-w

Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters M-JTDF, Wesseling J, Lips EH, Sonke GS. Prognostic value of residual disease after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer evaluated by residual cancer burden, neoadjuvant response index, and Neo-BioScore. *Clin Cancer Res* 2019; 25(16):4985-4992. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0560

Stoen E, Kagihara J, Shagisultanova E, Fisher CM, Nicklawsky A, Kabos P, Borges VF, Diamond JR. Real-world evidence from a University Hospital system regarding the uptake of adjuvant pertuzumab and/or neratinib before and after their

raka piersi; nie wyodrębniono wyników leczenia chorych na raka wczesnego, które otrzymywały pertuzumab z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające wpływ schematów leczenia systemowego z udziałem podwójnej lub pojedynczej blokady HER2 na zmianę stanu HER2 po leczeniu neoadjuwantowym oraz na wyniki leczenia; po operacji wszystkie pacjentki kontynuowały leczenie celowane do łącznej rocznej terapii, ale nie podano informacji o stosowaniu pertuzumabu w fazie adjuwantu.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, porównujące oceniające skuteczność stosowania inhibitorów aromatazy i całkowitej supresji czynności jajników w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+). W ramach przeprowadzonej analizy przedstawiono porównanie przeżycia bez wznowy odległej (DDFS) u chorych leczonych adjuwantowo pertuzumabem z trastuzumabem, względem samego trastuzumabu (w tym w podgrupie z pCR po neoadjuwancie i w podgrupie leczonej wyłącznie adjuwantowo). Wymienione grupy były jednak mieszane pod względem wyjściowego stanu węzłów chłonnych. Nie podano żadnych wyników w subpopulacji z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych, ani nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią, w porównaniu do placebo, trastuzumabu i chemioterapii w chińskiej subpopulacji pacjentek włączonych do badania APHINITY. Wszystkie wyniki uzyskane w populacji ITT lub podgrupie z wyjściowo zajęciami węzłami chłonnymi w populacji ITT, zaprezentowane w omawianej pracy, zaczerpnięto z publikacji głównej z badania APHINITY (von Minckwitz 2017), która została włączona do analizy własnej. Efektywność kliniczna ocenianej interwencji w chińskiej populacji chorych nie stanowiła przedmiotu szczególnego zainteresowania w analizie własnej. Praca nie zawiera dodatkowych wyników, spełniających kryteria włączenia.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w którym oceniono praktyczną skuteczność leczenia neoadjuwantowego, obejmującego chemioterapię i pertuzumab z trastuzumabem, w porównaniu do neoadjuwantu złożonego z chemioterapii i trastuzumabu (bez pertuzumabu), u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W leczeniu adjuwantowym większość pacjentek otrzymała trastuzumab, natomiast u żadnej chorej nie zastosowano pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w którym analizie poddano stosowanie poszczególnych schematów chemioterapii, stosowanej w leczeniu okołoperacyjnym chorych na wczesnego raka piersi, z wyodrębnieniem raka HER2-dodatniego, oraz stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów i częstość gorączki neutropeniczej oraz hospitalizacji związanej z tym działaniem niepożądanym. Wśród analizowanych schematów leczenia okołoperacyjnego wyróżniono schematy z udziałem pertuzumabu i trastuzumabu, jednak nie podano odrębnych wyników dla leczenia adjuwantowego.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające wartość prognostyczną choroby resztkowej po leczeniu neoadjuwantowym w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, po leczeniu neoadjuwantowym z udziałem trastuzumabu. W leczeniu adjuwantowym u żadnej pacjentki nie zastosowano pertuzumabu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie obserwacyjne, w którym analizie poddano częstość stosowania leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu (oraz, odrębnie - neratinibu), u chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego obciążonych wysokim ryzykiem wznowy (wysokie ryzyko zdefiniowano jako obecność cech $\geq T2$ lub $N+$), w zależności od klinicznych i demograficznych cech pacjentek oraz

FDA approval. Breast Cancer Res Treat 2021; 187(3):883-891. DOI:10.1007/s10549-021-06132-8

Sun X, Wang X-E, Zhang Z-P, Shi Z-Q, Cong B-B, Wang Y-S, Shao Z-M. Neoadjuvant therapy and sentinel lymph node biopsy in HER2-positive breast cancer patients: results from the PEONY trial. Breast Cancer Res Treat 2020; 180(2):423-428. DOI:10.1007/s10549-020-05559-9

Suppan C, Steiner D, Klocker EV, Posch F, Henzinger E, Müller HD, Stöger H, Dandachi N, Balic M. Safety and Clinical Evaluation of Dual Inhibition with Pertuzumab and Trastuzumab Biosimilar SB3 in HER2-Positive Breast Cancer Patients. Breast Care (Basel) 2021; 16(6):607-613. DOI:10.1159/000513766

Swain SM, Macharia H, Cortes J, Dang C, Gianni L, Hurvitz SA, Jackisch C, Schneeweiss A, Slamon D, Valagussa P, du Toit Y, Heinzmann D, Knott A, Song C, Cortazar P. Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. Cancers (Basel) 2022; 14(20). DOI:10.3390/cancers14205051

Symmans WF, Yau C, Chen Y-Y, Balassanian R, Klein ME, Pusztai L, Nanda R, Parker BA, Datnow B, Krings G, Wei S, Feldman MD, Duan X, Chen B, Sattar H, Khazai L, Zeck JC, Sams S, Mhawech-Fauceglia P, Rendi M, Sahoo S, Ocal IT, Fan F, Lebeau LG, Vinh T, Troxell ML, Chien AJ, Wallace AM, Forero-Torres A, Ellis E, Albain KS, Murthy RK, Boughey JC, Liu MC, Haley BB, Elias AD, Clark AS, Kemmer K, Isaacs C, Lang JE, Han HS, Edmiston K, Viscusi RK, Northfelt DW, Khan QJ, Leyland-Jones B, Venters SJ, Shad S, Matthews JB, Asare SM, Buxton M, Asare AL, Rugo HS, Schwab RB, Helsten T, Hylton NM, Van 't Veer L, Perlmutter J, Demichele AM, Yee D, Berry DA, Esserman LJ. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer: An Analysis of Data from the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021; 7(11):1654-1663. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3690

Tabuchi Y, Tsujimoto M, Yamamoto K, Kosaka T, Sakaguchi K, Dobuchi N, Nishiguchi K, Shikata K. Incidence and risk factors of infusion reactions in patients with breast cancer administered trastuzumab plus pertuzumab-based regimen. Cancer Chemother Pharmacol 2023; 91(1):25-31. DOI:10.1007/s00280-022-04492-6

Takano T, Masuda N, Ito M, Inoue K, Tanabe Y, Kawaguchi K, Yasojima H, Bando H, Nakamura R, Yamanaka T, Ishida K, Aruga T, Yanagita Y, Tokunaga E, Aogi K, Ohno S, Kasai H, Kataoka TR, Morita S, Toi M. Long-term outcomes of neoadjuvant trastuzumab emtansine+pertuzumab (T-DM1+P) and docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab (TCbHP) for HER2-positive primary breast cancer: results of the randomized phase 2 JBCRG20 study (Neo-peaks). Breast Cancer Res Treat 2024; 207(1):33-48. DOI:10.1007/s10549-024-07333-7

Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH,

statusu rejestracyjnego terapii. W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza z badania klinicznego PEONY, przeprowadzona w celu dokonania oceny optymalnego momentu wykonania biopsji węzła chłonnego wartowniczego u chorych bez klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych pachowych przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. Wszystkie prezentowane wyniki dotyczyły neoadjuwantowej fazy badania.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne IV fazy, oceniające tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi produktem biopodobnym do trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem, w porównaniu do oryginalnego trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem; pertuzumab z trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym otrzymały tylko 2 pacjentki.

Nieodpowiednia populacja - analiza wykonana w łącznej populacji (połączone indywidualne dane pacjentów) 5 badań klinicznych z randomizacją, w których stosowano leczenie neoadjuwantowe lub w schemacie neoadjuwant-postneoadjuwant z udziałem standardowej chemioterapii i trastuzumabu +/- pertuzumab w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, oceniającą skuteczność leczenia anty-HER2 (EFS) w zależności od zastosowanej sekwencji terapii neoadjuwantowych i postneoadjuwantowych oraz odpowiedzi na neoadjuwant. Nie podano wyników oceny skuteczności w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (nie oceniano również bezpieczeństwa leczenia).

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentująca zaktualizowane wyniki badania klinicznego I-SPY2, przeprowadzonego w schemacie *platform trial* z randomizacją adaptacyjną, w populacji chorych na wczesnego, operacyjnego raka piersi wysokiego ryzyka wznowy, z guzem $\geq 2,5$ cm. Pacjentki z rakiem HER2-dodatnim były leczone neoadjuwantowo chemioterapią i trastuzumabem +/- pertuzumab. Leczenie adjuwantowe było prowadzone wg uznania lekarza prowadzącego, jak w rutynowej praktyce klinicznej; leczeniem rekomendowanym w protokole badania była kontynuacja trastuzumabu do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Nie raportowano stosowania pertuzumabu w adjuwancie.

Nieodpowiednia populacja - japońskie badanie obserwacyjne, oceniające częstości występowania oraz czynniki ryzyka reakcji związanych z wlewem, przeprowadzone w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych w schematach obejmujących trastuzumab i pertuzumab. Badanie przeprowadzono w kohorcie mieszanej pod względem stadium zaawansowania nowotworu (22% chorych miało przerzuty doległe - stadium IV).

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczne II fazy, z randomizacją, Neo-peaks (JBCRG20), oceniające dwie nowe terapie neoadjuwantowe z udziałem T-DM1, w porównaniu do standardowej terapii neoadjuwantowej zawierającej docetaksel, karboplatinę, trastuzumab i pertuzumab, u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Rekomendowanym leczeniem adjuwantowym anty-HER2 była kontynuacja trastuzumabu; nie podano żadnej informacji dotyczącej pooperacyjnego stosowania pertuzumabu w badanej próbie chorych.

Nieodpowiednia populacja - główna publikacja wyników badania z randomizacją FeDeriCa, oceniającego postać SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu

Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjec 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

Toma RV, Anca Z, Trifănescu OG, Galeş LN, Folea AR, Stanca L, Bîlteanu L, Anghel RM. Early Echocardiography and ECG Changes Following Radiotherapy in Patients with Stage II-III HER2-Positive Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy with or without Trastuzumab-Based Therapy. *Med Sci Monit* 2023; 29. DOI:10.12659/MSM.941754

Tong Y, Hu Z, Wang H, Huang J, Zhan Y, Chai W, Deng Y, Yuan Y, Shen K, Wang Y, Chen X, Yu J. Anti-HER2 therapy response assessment for guiding treatment (de-)escalation in early HER2-positive breast cancer using a novel deep learning radiomics model. *Eur Radiol* 2024; 34(8):5477-5486. DOI:10.1007/s00330-024-10609-7

Trojan A, Roth S, Atassi Z, Kiessling M, Zenhausern R, Kadavy Y, Schumacher J, Kullak-Ublick GA, Aapro M, Eniu A. Comparison of the Real-World Reporting of Symptoms and Well-Being for the HER2-Directed Trastuzumab Biosimilar Ogivri With Registry Data for Herceptin in the Treatment of Breast Cancer: Prospective Observational Study (OGIPRO) of Electronic Patient-Reported Outcomes. *JMIR Cancer* 2024; 10:e54178. DOI:10.2196/54178

Uematsu M, Nakajima H, Miyake H, Wakabayashi M, Funasaka C, Kondoh C, Harano K, Matsubara N, Hosono A, Naito Y, Sakamoto N, Kojima M, Onishi T, Ishii G, Mukohara T. Digitally quantified area of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer* 2025; 32(4):716-727. DOI:10.1007/s12282-025-01694-7

van der Voort A, Liefwaard MC, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Sanders J, Wesseling J, Scholten A, Verklein Peeters MTFD, de Munck L, Siesling S, Sonke GS. Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival. *Breast* 2022; 65:110-115. DOI:10.1016/j.breast.2022.07.005

van der Voort A, Louis FM, van Ramshorst MS, Kessels R, Mandjes IA, Kemper I, Agterof MJ, van der Steeg WA, Heijns JB, van Bekkum ML, Siemerink EJ, Kuijter PM, Scholten A, Wesseling J, Vrancken Peeters MTFD, Mann RM, Sonke GS. MRI-guided optimisation of neoadjuvant

do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, zawierającymi pertuzumab i trastuzumab w leczeniu okołoperacyjnym (obejmującym fazę neoadjuwantu i adjuwantu) chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W żadnej publikacji z badania FeDeRiCa nie zaprezentowano wyników oceny skuteczności w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Ponadto nie zostało spełnione kryterium odpowiedniej metodyki badania, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T w analizie długoterminowej, opisanej w doniesieniu konferencyjnym Jackisch 2024). Publikacja spełnia kryteria włączenia do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.

Nieodpowiednia interwencja - badanie kliniczno-kontrolne, którego celem była ocena kardiotoksyczności terapii multimodalnej, obejmującej radioterapię i leczenie systemowe - chemioterapię z udziałem antracyklin +/- trastuzumabu, u chorych na wczesnego raka piersi. Na 68 analizowanych pacjentek pertuzumab otrzymały 4 (7,5%) chore; nie podano, czy pertuzumab zastosowano w leczeniu adjuwantowym, czy przedoperacyjnie.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające wartość predykcyjną algorytmu DeepTEPP (ang. *Deep-learning-based Treatment Effectiveness and Prognosis Predictor*), opracowanego w celu szacowania ryzyka wznowy u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, poddanych leczeniu adjuwantowemu, na podstawie przedoperacyjnego badania MRI. W publikacji przedstawiono wyniki oceny EFS i OS w dopasowanych kohortach leczonych adjuwantowo trastuzumabem z pertuzumabem lub bez pertuzumabu, wyłącznie w podgrupach wg oceny ryzyka przez algorytm DeepTEPP, który obecnie nie jest stosowany w praktyce klinicznej do wyróżnienia grupy wysokiego ryzyka wznowy; podano również liczby zdarzeń chorobowych (wznowa, zgon z powodu raka piersi) wg otrzymanego leczenia adjuwantowego, nie wyróżniono jednak podgrupy chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (i nie oceniano bezpieczeństwa).

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, oceniające działania niepożądane i dobrostan pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, otrzymujących trastuzumab z lub bez pertuzumabu i/lub chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym lub paliatywnym. Porównywano trastuzumab biopodobny (Ogivri) z trastuzumabem oryginalnym (Herceptin); pertuzumab otrzymało ogółem 59% pacjentek; nie wyróżniono wyników w podgrupie chorych leczonych pertuzumabem w adjuwancji.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające wartość predykcyjną powierzchni choroby resztkowej (ART; ang. *Area of Residual Tumor*), w ocenie ryzyka wznowy u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, poddanych leczeniu neoadjuwantowemu z udziałem trastuzumabu (+/- pertuzumab, +/- chemioterapia). Pertuzumab z trastuzumabem w adjuwancji zastosowano u 17,8% włączonych chorych; nie przedstawiono wyników leczenia w tej podgrupie.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne porównanie wyników leczenia neoadjuwantowego, obejmującego trastuzumab z chemioterapią i pertuzumab z leczeniem neoadjuwantowym bez pertuzumabu, w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, włączonych do badania RCT TRAIN-2 (ocena neoadjuwantowego leczenia pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią z vs bez antracyklin) lub leczonych w rzeczywistej praktyce, poza tym badaniem (bez pertuzumabu). W całej badanej populacji chorych leczenie adjuwantowe odbywało się w rzeczywistej praktyce klinicznej; w okresie objętym badaniem standardowe leczenie adjuwantowe w badanej populacji stanowiła kontynuacja trastuzumabu, natomiast pertuzumab nie był jeszcze dostępny - wobec czego analizowane chore nie otrzymywały pertuzumabu w adjuwancji.

Nieodpowiednia interwencja - jednoramienne badanie kliniczne II fazy TRAIN-3, oceniające możliwość skrócenia chemioterapii w leczeniu przedoperacyjnym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, w oparciu o ocenę radiologiczną (MRI) odpowiedzi w trakcie trwania leczenia neoadjuwantowego (strategia deeskalacji leczenia); w leczeniu neoadjuwantowym, poza chemioterapią, wszystkie pacjentki otrzymywały pertuzumab z trastuzumabem, a po leczeniu chirurgicznym chore, u

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

chemotherapy duration in stage II-III HER2-positive breast cancer (TRAIN-3): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2024; 25(5):603-613. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00104-9

Van Hassel J, Dimitroff K, Yau C, Mukhtar R, Boughey JC, Ladores V, Howard-McNatt MM, Jaskowiak N, Perlmutter J, DeMichele A, Yee D, Hylton N, Symmans WF, Veer LV, Rugo H, Esserman LJ, Shatsky R, Isaacs C, Kuerer H, Wallace AM, Prionas N, Tseng J, Reyna CR, Taunk N, Kesmodel S, Lee MC, Fox J, Piltin MA, Tchou J, Arciero CA, Postlewait LM, Sauder C, Rao R. Impact of Time to Surgery Post Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Outcomes: A Retrospective Study of Patients Enrolled in the I-SPY 2 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2025; 32(11):8113-8126. DOI:10.1245/s10434-025-17933-2

van Ramshorst MS, Loo CE, Groen EJ, Winter-Warnars GH, Wesseling J, van Duijnhoven F, Peeters M-JTV, Sonke GS. MRI predicts pathologic complete response in HER2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164(1):99-106. DOI:10.1007/s10549-017-4254-0

Villacampa G, Tung NM, Pernas S, Paré L, Bueno-Muiño C, Echavarría I, López-Tarruella S, Roche-Molina M, Del Monte-Millán M, Marín-Aguilera M, Brasó-Maristany F, Waks AG, Pascual T, Martínez-Sáez O, Vivancos A, Conte PF, Guarneri V, Vittoria Dieci M, Griguolo G, Cortés J, Llombart-Cussac A, Muñoz M, Vidal M, Adamo B, Wolff AC, DeMichele A, Villagrana P, Parker JS, Perou CM, Fernandez-Martinez A, Carey LA, Mittendorf EA, Martín M, Prat A, Tolaney SM. Association of HER2DX with pathological complete response and survival outcomes in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2023; 34(9):783-795. DOI:10.1016/j.annonc.2023.05.012

Waks AG, Chen EL, Graham N, Frey AM, Almeida K, Attaya V, Ryding C, Abbass I, Fung A, Sussell J, Cortazar P, Harvey C, Leth D, Faggen M, Sinclair N, Walsh J, Tung N, Sinclair S, Lo S, Yardley D, Valero V, Meisel J, Ballinger TJ, Adams S, Carey LA, Rauch JK, Abramson VG, Williams no., Chen WY, Leone JP, Schumer ST, Tayob N, Tolaney SM. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab/Pertuzumab: A Time and Motion Substudy of a Phase II Trial of Adjuvant Trastuzumab/Pertuzumab for Stage I HER2+ Breast Cancer (ADEPT trial). *JCO Oncol Pract* 2025; 21(3):351-357. DOI:10.1200/OP.24.00021

Waks AG, Desai NV, Li T, Poorvu PD, Partridge AH, Sinclair N, Spring LM, Faggen M, Constantine M, Metzger O, Alberti J, Deane J, Rosenberg SM, Frank E, Tolaney SM, Krop IE, Tung NM, Tayob N, King TA, Mittendorf EA, Winer EP. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *NPI Breast Cancer* 2022; 8(1):63. DOI:10.1038/s41523-022-00429-7

których uzyskano tpCR po leczeniu neoadjuwantowym kontynuowały pertuzumab z trastuzumabem; w przypadku RDs u chorych ze skróconą przedoperacyjnie chemioterapią kontynuowano pominięte cykle CTH z pertuzumabem i trastuzumabem, a następnie podawano T-DM1. Oceniana interwencja nie odpowiada praktyce klinicznej - aktualnie czas trwania / liczba cykli chemioterapii neoadjuwantowej nie jest uzależniona od wyników odpowiedzi radiologicznej, tj. nie przewiduje się możliwości przyspieszenia leczenia operacyjnego, w przypadku uzyskania odpowiedzi radiologicznej w badaniu MRI po 3 cyklach CTH.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywna, dodatkowa analiza przeprowadzona w populacji chorych na wczesnego, operacyjnego raka piersi wysokiego ryzyka wznowy, włączonych do badania klinicznego I-SPY2, przeprowadzonego w schemacie *platform trial* z randomizacją adaptacyjną. Pacjentki z rakiem HER2-dodatnim były leczone neoadjuwantowo chemioterapią i trastuzumabem +/- pertuzumab. Leczenie adjuwantowe było prowadzone wg uznania lekarza prowadzącego, jak w rutynowej praktyce klinicznej; leczeniem rekomendowanym w protokole badania była kontynuacja trastuzumabu do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Nie raportowano stosowania pertuzumabu w adjuwancie.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające zgodność oceny odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe z udziałem trastuzumabu pomiędzy przedoperacyjnym badaniem obrazowym (MRI) a oceną patologiczną, w populacji chorych na HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi. W analizowanej kohorcie chorych pooperacyjnie leczenie anty-HER2 kontynuowano wyłącznie przy użyciu trastuzumabu (bez pertuzumabu).

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentuje analizę wykonaną w połączonej populacji 7 kohort z badań klinicznych, w których uczestniczyły pacjentki z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi i stosowano leczenie neoadjuwantowe trastuzumabem, w skojarzeniu z pertuzumabem lub lapatynibem albo bez drugiego leku anty-HER2. Nie podano informacji o pooperacyjnym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiednia populacja - badanie przeprowadzone jako *sub-study* w ramach szerszego badania klinicznego II fazy ADEPT, oceniające możliwość redukcji czasu poświęconego na podawanie/przyjmowanie pertuzumabu i trastuzumabu w ramach leczenia adjuwantowego wczesnego raka piersi, dzięki zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab w stałej dawce, w postaci do wstrzyknięć podskórnych, w porównaniu do dożylnych wlewów pertuzumabu i trastuzumabu przy użyciu produktów jednoskładnikowych (2 cykle produktu złożonego vs 2 cykle leczenia produktami dożylnymi, porównanie w schemacie *cross-over*). Badanie przeprowadzono w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego i HR-dodatniego raka piersi w I stadium zaawansowania (pT1N0 lub pT1Nmi). Do badania nie kwalifikowano pacjentek z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Dodatkowo u chorych w żadnym momencie leczenia nie stosowano chemioterapii (wyłącznie leczenie hormonalne i leki anty-HER2).

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie, którego głównym celem była ocena przestrzegania zaleceń deeskalacji leczenia adjuwantowego u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi patologicznej na neoadjuwantowe leczenie pertuzumabem z trastuzumabem i paklitaksem, tj. zastosowania wyłącznie leczenia anty-HER2 pertuzumabem i trastuzumabem, bez chemioterapii z udziałem antracyklin. Antracykliny podano tylko 5 pacjentkom, u których nie zaobserwowano klinicznej odpowiedzi na taksan z lekami anty-HER2 - pacjentki te zostały wykluczone z analizy wyników. Chemioterapia obejmująca wyłącznie taksan nie stanowi obecnie standardowej chemioterapii w docelowej populacji pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy.

Wang B, Deng R, Hennig S, Badovinac Crnjec 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

Wang J, Yu Y, Lin Q, Wang X. Comparison of T-DM1 and trastuzumab-pertuzumab in HER2-positive breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant therapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2025; 23(1):255. DOI:10.1186/s12957-025-03909-9

Wang S, Li N, Cheng Q, Ren Y, Cao X, Huang J, Liu C, Yang H, Wei L, Song Z, Zhao H, Zhang Q. TQB2440 compared with reference pertuzumab for HER2-positive, ER/PgR-negative, early or locally advanced breast cancer: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled, phase III equivalence trial. *ESMO Open* 2026; 11(1):105853. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.105853

Wang Y, Xu Y, Liu X, Li C, Wang J, Zhang X, Shao B, Zhang J. The efficacy and safety of trastuzumab and albumin-bound paclitaxel with or without pyrotinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a prospective observational cohort study. *Gland Surg* 2024; 13(5):654-662. DOI:10.21037/gs-24-81

Wetzel CL, Sutton TL, Gardiner S, Farinola M, Johnson N, Garreau JR. Loss of HER2-positivity following neoadjuvant targeted therapy for breast cancer is not associated with inferior oncologic outcomes. *J Surg Oncol* 2021; 124(8):1224-1234. DOI:10.1002/jso.26646

Whitworth PW, Beitsch PD, Murray MK, Richards PD, Mislowsky A, Dul CL, Pellicane JV, Baron PL, Rahman RL, Lee LA, Dupree BB, Kelemen PR, Ashkari AY, Budway RJ, Lopez-Penalver C, Dooley W, Wang S, Dauer P, Menicucci AR, Yoder EB, Finn C, Blumencranz LE, Audeh W. Genomic Classification of HER2-Positive Patients With 80-Gene and 70-Gene Signatures Identifies Diversity in Clinical Outcomes With HER2-Targeted Neoadjuvant Therapy. *JCO Precis Oncol* 2022; 6:e2200197. DOI:10.1200/PO.22.00197

Wong CY, Leung R, Kwok GW, Tsang J, Li B, Yau T, Chiu J. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab and intravenous pertuzumab as adjuvant treatment for HER2 positive breast cancer: a

Nieodpowiednia populacja - dodatkowa publikacja wyników badania z randomizacją FeDeriCa, oceniającego postać SC-FDC pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu do leczenia skojarzonego produktami jednoskładnikowymi, zawierającymi pertuzumab i trastuzumab w leczeniu okołoperacyjnym (obejmującym fazę neoadjuwantu i adjuwantu) chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W żadnej publikacji z badania FeDeriCa nie zaprezentowano wyników oceny skuteczności w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych. Ponadto nie zostało spełnione kryterium odpowiedniej metodyki badania, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji 51,2 i 51,4 miesiące, odpowiednio w grupach SC-FDC-PT i IV-P+T w analizie długoterminowej, opisaney w doniesieniu konferencyjnym *Jackisch* 2024). Publikacja spełniła kryteria włączenia do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie z porównaniem dopasowanych kohort, oceniające praktyczną skuteczność adjuwantowego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem, w porównaniu z T-DM1 w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, u których nie uzyskano tpCR po neoadjuwantowym leczeniu chemioterapią z trastuzumabem i pertuzumabem; do badania nie kwalifikowano pacjentek z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym, ani chorych leczonych operacyjnie bez wstępnego leczenia systemowego.

Nieodpowiedni okres obserwacji - badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone w celu weryfikacji równoważności klinicznej eksperymentalnego produktu TQB2440 - biopodobnego do pertuzumabu, względem oryginalnego pertuzumabu (Perjeta). Badanie przeprowadzono w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z ujemnym stanem receptorów hormonalnych oraz guzem >2 cm lub wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (cN+). Pacjentki w obu grupach otrzymały w leczeniu neoadjuwantowym docetaksel i trastuzumab oraz pertuzumab biopodobny lub oryginalny, zgodnie z wynikiem randomizacji. Pooperacyjnie w obu grupach podawano CTH w schemacie FEC, a następnie kontynuację leczenia anty-HER2 trastuzumabem i biopodobnym pertuzumabem (w obu grupach). Nie podano wyników oceny skuteczności obejmującej okres leczenia adjuwantowego w podgrupie chorych z cN+, wobec czego rozważano włączenie do analizy własnej wyłącznie wyników oceny bezpieczeństwa z całego okresu leczenia i/lub okresu adjuwantowego. Mediana okresu obserwacji w jedynej dostępnej publikacji była jednak krótsza niż 5 lat (odpowiednio 18,4 mies. i 17,9 mies. w grupach TQB2440 i oryginalnego pertuzumabu).

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie, oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego obejmującego chemioterapię, trastuzumab, pertuzumab i pyrotinib względem chemioterapii, trastuzumabu, pertuzumabu (bez pyrotinibu), w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Jak podano w publikacji, po leczeniu chirurgicznym celowane leczenie anty-HER2 było kontynuowane do co najmniej roku, odpowiednio do wyników oceny patologicznej i wytycznych. Nie podano, czy leczenie adjuwantowe obejmowało pertuzumab, ani nie wyodrębniono wyników dla chorych leczonych adjuwantowo pertuzumabem z trastuzumabem.

Nieodpowiednia interwencja - obserwacyjne badanie, oceniające wpływ utraty dodatniego stanu receptora HER2 u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową po neoadjuwantowym leczeniu obejmującym trastuzumab i chemioterapię (+/- pertuzumab). W badaniu opisano również kohortę pacjentek z tpCR po leczeniu neoadjuwantowym - wśród nich tylko 4,8% (n = 4) było leczonych pooperacyjnie trastuzumabem z pertuzumabem; nie podano wyników leczenia tej podgrupy.

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie obserwacyjne NBRST (*Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial*), w którym dokonano porównawczej oceny skuteczności terapii neoadjuwantowej z udziałem pertuzumabu (z trastuzumabem i chemioterapią) względem leczenia neoadjuwantowego bez pertuzumabu (trastuzumab + chemioterapia) w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Leczenie neoadjuwantowe, jak i adjuwantowe w badanej populacji chorych było stosowane według uznania lekarza prowadzącego, zgodnie z zaleceniami NCCN. Nie podano bliższej charakterystyki leczenia adjuwantowego zastosowanego w badanej populacji chorych; z uwagi na brak rejestracji tego wskazania przez FDA w analizowanym okresie (2011-2014) pertuzumab w adjuwancie prawdopodobnie nie był stosowany.

Nieodpowiedni okres obserwacji - pilotażowe, prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne, w którym ocenie poddano bezpieczeństwo i skuteczność skojarzonego stosowania trastuzumabu w postaci do wstrzyknięć podskórnych z pertuzumabem (we wlewach dożylnych) i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym chorych z miejscowo

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

pilot study. *Postgrad Med J* 2022; 98(1163):666-669. DOI:10.1136/postgradmedj-2021-140319

Xia K, Chen S, Zeng Y, Tang N, Zhang M. Signal Mining and Analysis of Drug-Induced Myelosuppression: A Real-World Study From FAERS. *Cancer Control* 2025; 32:10732748251337362. DOI:10.1177/10732748251337362

Yajima A, Uesawa Y. A Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated with HER2 Inhibitors Approved for Breast Cancer Using the FDA Adverse Event Report System (FAERS). *Pharmaceuticals* 2025; 18(10). DOI:10.3390/ph18101510

Yang J, Zhou MY, Yu B, Lin Q, Yao Y, Wu HL, Zhu QW, Ye M, Xie HY, Wu JW, Cai G, Cai R, Qi WX, Chen JY, Cao L. A multicenter retrospective study of early cardiac toxicity in operable breast cancer patients receiving concurrent dual or mono anti-HER2 therapy with postoperative radiation therapy. *Breast* 2025; 79:103879. DOI:10.1016/j.breast.2025.103879

Yankulina O, Zullo AR, Cabral SE, Huynh JP, Hutchinson JA, Lopresti ML, Fenton MA, Berard-Collins CM. Pertuzumab-associated diarrhea in HER2/neu-positive breast cancer patients: A comparison of trials to actual practice. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26(4):912-917. DOI:10.1177/1078155219879211

Yee D, Demichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF, Albain KS, Chen Y-Y, Krings G, Wei S, Harada S, Datnow B, Fadare O, Klein M, Pambuccian S, Chen B, Adamson K, Sams S, Mhawech-Fauceglia P, Magliocco A, Feldman M, Rendi M, Sattar H, Zeck J, Ocal IT, Tawfik O, Lebeau LG, Sahoo S, Vinh T, Chien AJ, Forero-Torres A, Stringer-Reasor E, Wallace AM, Pusztai L, Boughey JC, Ellis ED, Elias AD, Lu J, Lang JE, Han HS, Clark AS, Nanda R, Northfelt DW, Khan QJ, Viscusi RK, Euhus DM, Edmiston KK, Chui SY, Kemmer K, Park JW, Liu MC, Olopade O, Leyland-Jones B, Tripathy D, Moulder SL, Rugo HS, Schwab R, Lo S, Helsten T, Beckwith H, Haugen P, Hylton NM, Van'T Veer LJ, Perlmutter J, Melisko ME, Wilson A, Peterson G, Asare AL, Buxton MB, Paoloni M, Clennell JL, Hirst GL, Singhrao R, Steeg K, Matthews JB, Asare SM, Sanil A, Berry SM, Esserman LJ, Berry DA. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival with Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(9):1355-1362. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.2535

Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, Mara E, Cahlon O, Dang CT, Oeffinger KC, Steingart RM, Liu JE. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast

zaawansowanym, HER2-dodatnim rakiem piersi. Okres obserwacji w badaniu był krótszy niż 5 lat (mediana 21,7 miesiąca).

Nieodpowiednia populacja - analiza zgłoszeń reakcji niepożądanych, zgromadzonych w bazie FAERS, przeprowadzona w celu wykrycia leków wykazujących potencjalny związek z występowaniem mielosupresji wywołanej stosowaniem leku. Pula analizowanych raportów została zdefiniowana na podstawie zgłoszonej reakcji i daty zgłoszenia, nie była natomiast ukierunkowana na jakąkolwiek populację chorych / wskazanie i zaawansowanie choroby. Z uwagi na uwzględnienie pertuzumabu wśród leków poddanych szczegółowej ocenie, wnioski z omawianej pracy uwzględniono w rozdziale "Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA".

Nieodpowiednia populacja - analiza zgłoszeń reakcji niepożądanych, zgromadzonych w bazie FAERS dla inhibitorów anty-HER2 zatwierdzonych do stosowania u chorych na raka piersi (trastuzumab, pertuzumab, margetuksymab, trastuzumab emtanzyna, trastuzumab derukstekan, lapatynib, tukatynib, neratynib i pyrotynib). Zgłoszenia analizowano bez względu na stadium nowotworu, w którym leki były stosowane, linię leczenia i terapie stosowane w skojarzeniu - nie wyodrębniono zgłoszeń otrzymanych w związku ze zdarzeniami jakie wystąpiły u chorych leczonych pertuzumabem w adjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi. Ponadto przedmiotem analizy były całe grupy/klastry leków, nie oceniano odrębnie pertuzumabu.

Nieodpowiedni okres obserwacji - retrospektywne badanie przeprowadzone w Chinach, oceniające wczesną kardiotoxyczność leczenia anty-HER2, trastuzumabem lub trastuzumabem z pertuzumabem, prowadzonego u chorych na wczesnego, operacyjnego HER2-dodatniego raka piersi, jednocześnie z adjuwantową radioterapią. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 11 miesięcy (okres obserwacji krótszy niż 5 lat).

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające częstość występowania biegunki związanej z pertuzumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej. Do badania kwalifikowano wyłącznie chore na HER2-dodatniego raka piersi, u których pertuzumab stosowano w leczeniu neoadjuwantowym lub w leczeniu paliatywnym, tj. w dwóch wskazaniach zarejestrowanych przez FDA w okresie objętym badaniem. Leczenie adjuwantowe pertuzumabem, jako niezarejestrowane, prowadziło do wykluczenia z badania.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentująca 3-letnie wyniki badania klinicznego I-SPY2, przeprowadzonego w schemacie *platform trial* z randomizacją adaptacyjną, w populacji chorych na wczesnego, operacyjnego raka piersi wysokiego ryzyka wznowy, z guzem $\geq 2,5$ cm. Pacjentki z rakiem HER2-dodatnim były leczone neoadjuwantowo chemioterapią i trastuzumabem +/- pertuzumab/. Leczenie adjuwantowe było prowadzone wg uznania lekarza prowadzącego, jak w rutynowej praktyce klinicznej; leczeniem rekomendowanym w protokole badania była kontynuacja trastuzumabu do dopełnienia roku leczenia anty-HER2. Nie raportowano stosowania pertuzumabu w adjuwancji.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, przeprowadzone w celu dokonania oceny wczesnych zmian w czynności lewej komory serca indukowanych radioterapią, u pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi, poddanych chemioterapii z udziałem antracyklin, leczeniu anty-HER2 trastuzumabem z lub bez pertuzumabu oraz adjuwantowej radioterapii. Podwójną blokadę HER2 trastuzumabem z pertuzumabem otrzymało 91% chorych (przy czym nie określono, czy pertuzumab

Radiation Therapy. J Am Soc Echocardiogr 2019; 32(4):521-528. DOI:10.1016/j.echo.2018.12.009

Yu AF, Moore ZR, Moskowitz CS, Liu JE, Dang CT, Ramanathan L, Oeffinger KC, Steingart RM, Schmitt AM. Association of Circulating Cardiomyocyte Cell-Free DNA With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients Undergoing Treatment for ERBB2-Positive Breast Cancer. JAMA Cardiol 2023; 8(7):697-702. DOI:10.1001/jamacardio.2023.1229

Yu AF, Singh JC, Wang R, Liu JE, Eaton A, Oeffinger KC, Steingart RM, Hudis CA, Dang CT. Cardiac Safety of Dual Anti-HER2 Therapy in the Neoadjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. Oncologist 2017; 22(6):642-647. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0406

Yu H-H, Gracia D, Chao T-C, Ho C-H, Chen H-Y, Tseng L-M, Huang C-C. Survival analysis of adjuvant endocrine therapy in HER2 positive early breast cancer patients with low ER positivity. Breast Cancer Res 2025; 27(1). DOI:10.1186/s13058-025-02157-9

Yuan JQ, Xiao Z, Wang SM, Guo L. The prognostic effect of HER2 heterogeneity and YAP1 expression in HER2 positive breast cancer patients: a retrospective study. Gland Surg 2022; 11(2):451-465. DOI:10.21037/gs-22-52

Zhang F, Wang S, Yu C, Jin W, He D, Hu X, Wang S, Zhu T. The association of BMI and subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients after single or dual anti-HER2 targeted therapy. BMC Cancer 2024; 24(1). DOI:10.1186/s12885-024-13377-1

Zhang L, Wang Y, Meng W, Zhao W, Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. Sci Rep 2022; 12(1):14312. DOI:10.1038/s41598-022-18342-1

Zhang L, Zhou L, Yang A, Zheng S, Chen K, Zou Y, Zhou Q, Wang D, Xu F, Huang J, Yuan Z, Wang S, Shi Y, Sun P, An X. HER2-positive breast cancer with invasive micropapillary carcinoma component shows immunosuppressive microenvironment and resistance to neoadjuvant therapy. Front Immunol 2025; 16. DOI:10.3389/fimmu.2025.1623675

był stosowany przed czy po operacji). Nie podano wyników w podgrupie chorych leczonych pertuzumabem pooperacyjnie.

Nieodpowiednia interwencja - prospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu dokonania oceny związku krążącego pozakomórkowego DNA pochodzącego z kardiomiocytów z zaburzeniami czynności serca związanymi z terapią przeciwnowotworową, u pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi. Badaniem obejmowano pacjentki zakwalifikowane do leczenia chemioterapią opartą na doksorubicynie, a następnie trastuzumabem z lub bez pertuzumabu. Podwójną blokadę HER2 trastuzumabem z pertuzumabem otrzymało 93% chorych (przy czym nie określono, czy pertuzumab był stosowany przed czy po operacji). Nie podano wyników w podgrupie chorych leczonych pertuzumabem pooperacyjnie.

Nieodpowiedni okres obserwacji - retrospektywne badanie przeprowadzone w USA, oceniające bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania podwójnej blokady HER2 trastuzumabem z pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi; 96% analizowanej kohorty po leczeniu chirurgicznym kontynuowała leczenie trastuzumabem z pertuzumabem. Obserwację w badaniu prowadzono do ukończenia roku leczenia lub do momentu przerwania leczenia (przed zaplanowanym rokiem), wobec czego okres obserwacji był krótszy niż 5 lat.

Nieodpowiednia interwencja - wieloletnia, retrospektywna analiza przeżywalności pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi HER2-dodatniego z dodatnim stanem receptora estrogenowego, przeprowadzona w celu oceny skuteczności leczenia hormonalnego u chorych z niską ekspresją receptora ER (ER 1-9% vs ER $\geq 10\%$) w kohorcie pacjentek z Tajwanu. Wśród potencjalnych czynników modyfikujących skuteczność leczenia hormonalnego uwzględniono leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe inhibitorem HER2. Z uwagi na brak refundacji pertuzumabu w Tajwanie w okresie objętym analizą (2011-2019) oraz ograniczenia źródłowego rejestru autorzy analizy nie mieli możliwości wyodrębnienia chorych, które w leczeniu okołoperacyjnym otrzymały pertuzumab (poza refundowanym trastuzumabem).

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, oceniające prognostyczną wartość wewnętrznej heterogeniczności guza nowotworowego oraz stopnia ekspresji białka YAP1 u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Do analizowanej kohorty włączono pacjentki z HER2-dodatnim, HR-ujemnym rakiem piersi w stopniu zaawansowania klinicznego I-III, leczone okołoperacyjnie chemioterapią (z udziałem antracyklin i taksanów) oraz adjuwantowo trastuzumabem; dodatkowo część chorych otrzymała w adjuwancie pertuzumab, lapatinib lub kapecytabinę (w zależności od dostępności poszczególnych leków anty-HER2 w ośrodku). Wyniki leczenia analizowano w podgrupach według heterogeniczności guza (zdefiniowanej wg proporcji komórek guza z amplifikacją HER2) i ekspresji białka YAP1 - żadna z wymienionych cech grupujących nie ma obecnie znaczenia klinicznego. Ponadto nie podano wyników leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu w podgrupie chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych.

Nieodpowiedni okres obserwacji - prospektywne, chińskie badanie obserwacyjne, oceniające związek pomiędzy wskaźnikiem BMI, a subklinicznymi zaburzeniami czynności serca w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, leczonych pojedynczą (trastuzumab) lub podwójną (trastuzumab + pertuzumab) blokadą HER2. Nie podano informacji o okresie obserwacji, samo leczenie anty-HER2 trwało przez rok.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające potencjalny wzrost kardiotoxyczności w przypadku zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu do samego trastuzumabu, w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Do badania kwalifikowano pacjentki, u których oceniane leczenie stosowano przez co najmniej pół roku. Z przedstawionych danych nie wynika, czy wszystkie włączone chore przyjmowały pertuzumab w leczeniu adjuwantowym, czy w badaniu uwzględniono również chore leczone pertuzumabem wyłącznie przedoperacyjnie.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, oceniające skuteczność standardowego leczenia neoadjuwantowego chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z komponentem o utkaniu inwazyjnego raka mikropapilarnego, w porównaniu do chorych z guzami bez tego komponentu. Do analizowanej kohorty włączono pacjentki, które otrzymały leczenie neoadjuwantowe obejmujące chemioterapię i trastuzumab, z lub bez pertuzumabu. Nie podano żadnych informacji dotyczących leczenia anty-HER2 w fazie pooperacyjnej.

Zhao H, Shen C, Laureano JJ, Lei X, Niu J, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Real-world neoadjuvant and adjuvant Trastuzumab-containing regimen patterns and their association with survival among patients with operable HER2-positive breast cancer from 2007 to 2021. *Breast Cancer Res Treat* 2025; 210(1):191-203. DOI:10.1007/s10549-024-07552-y

Zhao M, Chen C, Zhang C, Xu X, Tian F, Wu B, Xu T. Cardiotoxicity with human epidermal growth factor receptor-2 inhibitors in breast cancer: Disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int J Cardiol* 2023; 375:87-93. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.12.043

Zhu Y, Zerdes I, Matikas A, Cruz IR, Bergqvist M, Elinder E, Bosch A, Lindman H, Einbeigi Z, Andersson A, Carlsson L, Dreifaldt AC, Isaksson-Friman E, Hellstrom M, Johansson H, Wang K, Bergh JCS, Hatschek T, Foukakis T. The role of serum thymidine kinase 1 activity in neoadjuvant-treated HER2-positive breast cancer: biomarker analysis from the Swedish phase II randomized PREDIX HER2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 204(2):299-308. DOI:10.1007/s10549-023-07200-x

Zuo W-J, Chen L, Shen Y, Wang Z-H, Liu G-Y, Yu K-D, Di G-H, Wu J, Li J-J, Shao Z-M. Rational and trial design of FASCINATE-N: a prospective, randomized, precision-based umbrella trial. *Ther Adv Med Oncol* 2024; 16. DOI:10.1177/17588359231225032

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, oceniające skalę stosowania poszczególnych schematów terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej, zawierających trastuzumab, w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W pracy nie podano wyników leczenia adjuwantowego z udziałem pertuzumabu w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych (i nie oceniano bezpieczeństwa).

Nieodpowiednia populacja - analiza zgłoszeń reakcji niepożądanych, zgromadzonych w bazie FAERS dla inhibitorów HER2 zastosowanych w leczeniu raka piersi, w celu oceny kardiotoksyczności tej grupy leków (w tym pertuzumabu). Zgłoszenia analizowano bez względu na stadium nowotworu, w którym leki były stosowane i linię leczenia oraz jednocześnie stosowane chemioterapie (poza wykluczeniem leczenia skojarzonego z doksorubicyną) - nie wyodrębniono zgłoszeń otrzymanych w związku ze zdarzeniami jakie wystąpiły u chorych leczonych pertuzumabem w adjuwantowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi. Z uwagi na pojawienie się pertuzumabu wśród leków poddanych szczegółowej ocenie, wnioski z omawianej pracy uwzględniono w rozdziale "Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA".

Nieodpowiednia interwencja - publikacja z badania klinicznego II fazy z randomizacją PREDIX HER2 (NCT02568839); badanie miało na celu ocenę efektywności klinicznej neoadjuwantowego leczenia T-DM1 w monoterapii (terapia eksperymentalna) względem standardowej terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią (docetaksel); po 6 cyklach w obu grupach. Pooperacyjnie (adjuwant) chore włączone do badania otrzymywały chemioterapię (epirubicyna + cyklofosfamid; 2 lub 4 cykle, odpowiednio w grupie leczenia standardowego i eksperymentalnej), a następnie 11 cykli trastuzumabu. Nie podano informacji o adjuwantowym stosowaniu pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - publikacja prezentująca założenia protokołu badania typu *umbrella trial* - FASCINATE-N; w ramach tego badania zaprojektowano RCT II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nowego koniugatu przeciwciała-lek (w monoterapii lub skojarzeniu z pyrotynibem) w leczeniu neoadjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, w porównaniu do standardowego leczenia neoadjuwantowego obejmującego chemioterapię (nab-paklitaksel i karboplatyna) oraz pertuzumab z trastuzumabem; w leczeniu adjuwantowym kontynuacja leków anty-HER2 (pertuzumabu i trastuzumabu) była rekomendowanym postępowaniem u chorych, u których uzyskano tpCR. W jedynej publikacji wyników dostępnej w czasie wyszukiwania do analizy własnej (Li 2025) podano jedynie wyniki neoadjuwantowej fazy leczenia.

17.5.1.2 Publikacje pełnotekstowe zidentyfikowane w przeglądzie referencji

Omland T, Heck SL, Holte E, Lilleaasen AM, Gynild MN, Fagerland MW, Vinje-Jakobsen V, Næs AL, Blix ES, Larsen AI, Geisler J, Gulati G, Wethal T. Sacubitril/Valsartan and Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy: The PRADA II Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2025 Oct 21;152(16):1136-1145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076616. Epub 2025 Aug 29. PMID: 40884047; PMCID: PMC12537036.

Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje wyniki badania klinicznego z randomizacją PRADA II (NCT03760588), oceniającego podawanie salkubitrylu/walsartanu, w porównaniu z placebo, jednocześnie z antracykliną (epirubicyna) +/- trastuzumabem i pertuzumabem w leczeniu neoadjuwantowym i/lub adjuwantowym chorych na wczesnego raka piersi, pod względem skuteczności w redukcji ryzyka kardiotoksyczności. Populację badania stanowiły pacjentki z wczesnym rakiem piersi, bez względu na wyjściowy stan HER2 (populacja mieszana); chore z rakiem HER2-dodatnim stanowiły poniżej 20% próby.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.6 Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych

- Alhussein 2021** Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, Dent S, Ellis PM, Dhesy-Thind S, Leong DP. Pertuzumab Cardiotoxicity in Patients With HER2-Positive Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021 Jul 14;3(11):1372-1382. doi: 10.1016/j.cjco.2021.06.019. PMID: 34901806; PMCID: PMC8640623.
- Chen 2019** Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19(1):973. DOI:10.1186/s12885-019-6132-0
- Giffoni de Mello Morais Mata 2023** Giffoni de Mello Morais Mata D, Chehade R, Hannouf MB, Raphael J, Blanchette P, Al-Humiqani A, Ray M. Appraisal of Systemic Treatment Strategies in Early HER2-Positive Breast Cancer-A Literature Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174336
- Kerr 2022** Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, Holt F, Duane F, Mannu G, Darby SC, Taylor CW. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treat Rev* 2022; 105:102375. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102375
- Li 2020** Li X, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Yu X, Guo J, Dong H, Sun X, Xu Y. Updated Bayesian Network Meta-Analysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2020; 23(4):410-429. DOI:10.4048/jbc.2020.23.e45
- Yu 2020** Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, Mei Q, Lv J, Wang C. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol* 2020; 2020:5169278. DOI:10.1155/2020/5169278

17.7 Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych, z przyczynami wykluczenia

Alkhafaje Z, Dawood AS, Hussain HG, Fadhil RL, Rasheed HA, Dawood HA, Al-Zubaidi BA, Abdalrahman MA, Oraibi AI, Hameed HE, Majed F, Al-Husaini HA. Targeting HER2: a decade of progress in breast and gastric cancer therapy. *Pharmacia* 2025; 72. DOI:10.3897/pharmacia.72.e148259

Barbhuiya PA, Arman S, Paul H, Sen S, Dey BK, Pathak MP. An Updated Review on the Early Detection and Drug Development Targeting Breast Cancer. *Curr Women's Health Rev* 2024; 20(4). DOI:10.2174/157340482066230713110902

Bastos MCS, de Almeida AP, Bagnoli F, de Oliveira VM. Early breast cancer: concept and therapeutic review. *Rev Assoc Med Bras* 2023; 69. DOI:10.1590/1806-9282.2023S114

Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, de Azambuja E. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects.

Nieodpowiednia metodyka - artykuł opisujący postępy w rozwoju terapii anty-HER2 w leczeniu raka piersi i żołądka, opracowany na podstawie "ustrukturyzowanego przeszukiwania piśmiennictwa". W publikacji brak jest systematycznego przeglądu wyników raportowanych w badaniach pierwotnych spełniających kryteria włączenia. Podano, że do przeglądu włączano, między innymi, badania kliniczne, niemniej wśród danych dla pertuzumabu nie przytoczono żadnej publikacji pierwotnej z badań oceniających ten lek w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi - powoływano się jedynie na źródła wtórne. Poza 4-letnim IDFS (93,0%, vs 89,7% w grupie kontrolnej) z badania APHINITY (populacja ITT, bez względu na wyjściowy stan węzłów chłonnych), podanej na podst. opracowania wtórnego, nie podano żadnych innych oszacowań dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa adjuwantowego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem (i chemioterapią, w ramach pełnego schematu leczenia okołooperacyjnego).

Nieodpowiednia metodyka - przegląd informacji dotyczących wczesnego wykrywania i rozwoju terapii chorych na raka piersi, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Nie zaprezentowano strategii wyszukiwania ani kryteriów włączenia/wykluczenia publikacji; ponadto nie oceniano efektywności klinicznej poszczególnych terapii, w tym pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym.

Nieodpowiednia metodyka - narracyjny przegląd piśmiennictwa naukowego na temat leczenia wczesnego raka piersi nie spełniający kryteriów przeglądu systematycznego. Artykuły wyszukiwano w tylko jednej bazie piśmiennictwa medycznego (PubMed), nie podano precyzyjnie kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd narracyjny, prezentujący dane kliniczne na temat zatwierdzonych do stosowania oraz badanych terapii anty-HER2 w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę piśmiennictwa biomedycznego (PubMed), nie podano

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Expert Rev Anticancer Ther 2018; 18(7):629-649. DOI:10.1080/14737140.2018.1477596

Cai YW, Shao ZM, Yu KD. Determining the Optimal (Neo)Adjuvant Regimen for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Regarding Survival Outcome: A Network Meta-Analysis. Front Immunol 2022; 13:919369. DOI:10.3389/fimmu.2022.919369

Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Pertuzumab: Therapeutic area: Early-stage breast cancer: Reimbursement Review. Canadian Journal of Health Technologies, 2025:5(9).

Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, Loi S, Piccart-Gebhart MJ. Pertuzumab: New hope for patients with HER2-positive breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(2):273-282. DOI:10.1093/annonc/mds328

Chen W, Yang L, Zhang J, Yuan Y. Efficacy of dual HER2 blockade in neoadjuvant HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of RCTs. Syst Rev 2026; 15(1). DOI:10.1186/s13643-025-03058-w

Chipuc S, Troncota D, Pavel C, Bacalbasa N, Rahnea-Nita R, Zgura A, Rahnea-Nita G, Rodica A. Management of HER2-Positive Invasive Micropapillary Breast Cancer: Focus on Chemotherapy Toxicities and Surgical Implications of Typhlitis. Chirurgia (Bucur) 2025; 120(6):625-631. DOI:10.21614/chirurgia.3221

Debbi K, Grellier N, Loganadane G, Boukhobza C, Mahé M, Cherif MA, Rida H, Gligorov J, Belkacemi Y. Interaction between Radiation Therapy and Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: Literature Review, Levels of Evidence for Safety and Recommendations for Optimal Treatment Sequence. Cancers (Basel) 2023; 15(8). DOI:10.3390/cancers15082278

Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, Goss P, Bychkovsky B, Finkelstein DM, Guindalini RS, Filho P, Albuquerque C, Reinert T, de Azambuja E, Olopade O. Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. Front Oncol 2018; 8:156. DOI:10.3389/fonc.2018.00156

Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast Cancer Res Treat 2021; 188(1):21-36. DOI:10.1007/s10549-021-06280-x

Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of

kryteriów włączenia/wykluczenia publikacji, strategii wyszukiwania / słów kluczowych ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia okołoperacyjnego (neoadjuwant lub adjuwant), stosowanych u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Przeprowadzono odrębną ocenę skuteczności terapii wyłącznie adjuwantowych, jednak nie przedstawiono wyników oceny skuteczności pertuzumabu z trastuzumabem w populacji chorych z wyjściowo zajęętymi węzłami chłonnymi. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa nie wyodrębniono wyników uzyskanych w populacji leczonej adjuwantowo (łączna analiza leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego).

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną leczenia neoadjuwantowego z udziałem pertuzumabu i trastuzumabu, w porównaniu do przedoperacyjnego zastosowania wyłącznie trastuzumabu jako leczenia anty-HER2. W przeglądzie nie podejmowano oceny fazy adjuwantowej leczenia.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd badań dotyczących mechanizmów działania, bezpieczeństwa i skuteczności pertuzumabu w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę bibliograficzną (PubMed).

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną leczenia neoadjuwantowego z udziałem pertuzumabu i trastuzumabu, w porównaniu do przedoperacyjnego zastosowania wyłącznie trastuzumabu jako leczenia anty-HER2. W przeglądzie nie podejmowano oceny fazy adjuwantowej leczenia.

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny publikacji dotyczących leczenia pacjentek z rozpoznaniem rzadkiego podtypu HER2-dodatniego raka piersi, inwazyjnego raka mikrobrodawkowego (IMPC, ang. *invasive micropapillary carcinoma*), w kontekście zwiększonego narażenia na powikłanie w postaci neutropenicznego zapalenia jelit. Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego leczenie adjuwantowe z udziałem pertuzumabu.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd piśmiennictwa naukowego na temat bezpieczeństwa skojarzonego stosowania radioterapii z lekami anty-HER2 u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W publikacji podano niejednoznaczne informacje dotyczące baz, w których przeprowadzono wyszukiwanie (w streszczeniu wymieniono więcej baz niż w sekcji metod; w sekcji metod tylko PubMed/Medline). Praca nie zawiera przeglądu wyników badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu (z lub bez radioterapii), które mogłyby podlegać ekstrakcji do analizy własnej.

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym dokonano porównania schematów terapii neoadjuwantowych i adjuwantowych, stosowanych u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Nie przedstawiono wyników oceny skuteczności pertuzumabu z trastuzumabem w populacji chorych z wyjściowo zajęętymi węzłami chłonnymi (i nie oceniano bezpieczeństwa).

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie wtórne przedstawiające dostępne dane kliniczne dotyczące kardiotoxyczności związanej z trastuzumabem i innymi lekami anty-HER2 stosowanymi u chorych na raka piersi. Nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani słów kluczowych, przeszukanych baz literaturowych ani kryteriów selekcji publikacji.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd badań klinicznych przeprowadzony na potrzeby aktualizacji wytycznych ASCO dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie, stosowanego u chorych na wczesnego raka piersi. Przegląd nie spełnia

Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(23):2433-2443.
DOI:10.1200/JCO.2018.78.8604

Dufton J, Mehta S. Adjuvant treatment for breast cancer. *Surgery* 2024; 42(12):911-917.
DOI:10.1016/j.mpsur.2024.10.003

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 multi-disciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(5):1214-1221.
DOI:10.1177/1078155221999712

Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast* 2022; 62 Suppl 1(Suppl 1):S12-S16.
DOI:10.1016/j.breast.2022.01.006

Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid* 2019; 14:51-70.
DOI:10.2147/CE.S217848

Jagosky M, Tan AR. Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in the Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer: A Review of the Emerging Clinical Data. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2021; 13:393-407. DOI:10.2147/BCTT.S176514

Khoirunnisa SM, Suryanegara FDA, Setiawan D, Postma MJ. Health-related quality of life in Her2-positive early breast cancer woman using trastuzumab: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 14.
DOI:10.3389/fphar.2023.1090326

Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2):259-270.
DOI:10.1016/j.ctrv.2013.09.002

Lema M, Sua LF, Hernández Blanquise AJ, Mantilla W, Pierre ME, Carranza H, Zuluaga Peña JR, Gutiérrez Raba AV, Franco SX. Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Treatment of Advanced HER2-Positive and HER2-Low Breast Cancer in Colombia. *J Clin Med* 2026; 15(2).
DOI:10.3390/jcm15020514

Lisboa CRD, Estevez-Diz MDP, Campolina AG. Multicriteria decision analysis for HER2-positive non-metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2026:10781552251411542.
DOI:10.1177/10781552251411542

Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, Eisen A, Gandhi S, Trudeau ME, Dent SF. Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the

kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę piśmiennictwa medycznego (PubMed).

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe dotyczące adjuwantowych terapii stosowanych w leczeniu raka piersi. Nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani słów kluczowych, przeszukanych baz, ani przyjętych kryteriów selekcji publikacji.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący wyniki badań dotyczących postaci FDC terapii pertuzumab + trastuzumab, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący dane naukowe w zakresie neoadjuwantowych i adjuwantowych terapii wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd badań klinicznych oceniających skuteczność, bezpieczeństwo lub efektywność kosztów pertuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi; nie podano informacji o przeszukanych bazach piśmiennictwa naukowego, strategii wyszukiwania / słowach kluczowych, kryteriów selekcji badań ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie wtórne niestanowiące przeglądu systematycznego: artykuł poglądowy, prezentujący dane naukowe dotyczące leczenia skojarzonego pertuzumabem z trastuzumabem w terapii wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, bez systematycznego wyszukiwania i selekcji doniesień.

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający jakość życia chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi leczonych trastuzumabem (schematami opartymi na trastuzumabie). W ramach pracy terapie obejmujące pertuzumab były oceniane łącznie ze schematami nieobejmującymi pertuzumabu. Wyniki cząstkowe, z podziałem na grupę leczoną i nieleżoną pertuzumabem w adjuwancie, pochodzące z badania APHINITY, podano tylko dla szerszej populacji ITT tego badania, bez wyodrębnienia wyników uzyskanych w populacji chorych z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd badań klinicznych, oceniających leczenie skojarzone lekami ukierunkowanymi molekularnie ("podwójna blokada") w terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę bibliograficzną (PubMed).

Nieodpowiednia populacja - oparte na przeglądzie systematycznym zalecenia ekspertów klinicznych w Kolumbii, dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego i HER2-low. Przeprowadzony przegląd obejmował wyłącznie badania przeprowadzone w populacji chorych z rakiem piersi zaawansowanym - nie-resekcyjnym lub przerzutowym. Nie poszukiwano badań oceniających terapie chorych na wczesnego raka piersi.

Nieodpowiednia populacja - badanie wtórne przeprowadzone w metodyce analizy wielokryterialnej (MCDA; ang. *Multicriteria Decision Analysis*), przeprowadzone w celu porównania 8 opcji leczenia adjuwantowego chorych na nieprzerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, u których nie uzyskano tpCR po neoadjuwantowym leczeniu z udziałem taksanu i leków anty-HER2. Praca dotyczy grupy chorych z chorobą resztkową po neoadjuwancie, wyłączonej z populacji zdefiniowanej w analizie własnej.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd systematyczny, przeprowadzony w celu identyfikacji optymalnego leczenia ukierunkowanego molekularnie dla chorych z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Autorzy przeglądu nie

2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22(Suppl 1):S114-22. DOI:10.3747/co.22.2322

McCloskey C, Ortega MT, Nair S, Garcia MJ, Manevy F. A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. *Pharmacoecon Open* 2023; 7(1):3-36. DOI:10.1007/s41669-022-00361-3

McGee SF, Clemons M, Savard M-F. Evolving Role of Risk Tailored Therapy in Early Stage HER2-Positive Breast Cancer: A Canadian Perspective. *Curr Oncol* 2022; 29(6):4125-4137. DOI:10.3390/curroncol29060329

Meillan N, Rivera S, Ederhy S, Gueiderikh A, Lamrani-Ghaoui A, De Vathaire F, Allodji RS. Early Breast Cancer Treatment and Cardiac Events: A Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2025; 25(6):493-507.e24. DOI:10.1016/j.clbc.2025.03.018

Qari AS, Mowais AH, Alharbi SM, Almuayrifi MJ, Al Asiri AA, Alwatid SA, Aljohani AA, Alanazi RM, Al Thoubaity F. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: A Systematic Review. *Eur J Breast Health* 2024; 20(3):156-166. DOI:10.4274/ejbh.galenos.2024.2023-12-16

Qian C-Y, Fan J, Guo J-Y, Li N, Liu X-Q, Liu X, Zeng X-Y, Huang C-F, Li C, Liu H-D, Liu J-J. The mitigatory capabilities of exercise on breast cancer chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Front Cell Dev Biol* 2025; 13. DOI:10.3389/fcell.2025.1681702

Qureshi Z, Jamil A, Kahlon N, Hameed F, Taj A, Edwards D. Targeted and Chemo-Free Approaches in HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol* 2025. DOI:10.1097/COC.0000000000001285

Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delalogue S, Mavroudis D, Perez E, Piccart-Gebhart M, Schneider BP, Slamon D, Wolmark N, Buyse M. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20(3):361-370. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30750-2

Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer - A Systematic Review. *Breast Care* 2015; 10(3):173-178. DOI:10.1159/000431029

Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res*

zidentyfikowali żadnego badania z opublikowanymi wynikami, oceniającego leczenie adjuwantowe z udziałem pertuzumabu (wskazano jedynie badania w toku).

Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny, w którym ocenie poddano 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-PT (włączone badania dotyczyły w większości trastuzumabu i rytuksymabu, a pozostałe – leków stosowanych w nowotworach hematologicznych).

Nieodpowiednia metodyka – opracowanie wtórne, prezentujące w sposób niesystematyczny dane naukowe dotyczące terapii anty-HER2 w leczeniu wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem strategii deeskalacyjnych; nie podano strategii wyszukiwania /słów kluczowych, przeszukanych baz literaturowych, kryteriów ani wyników selekcji publikacji.

Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający ryzyko zdarzeń sercowych u chorych leczonych z powodu wczesnego raka piersi - okołoooperacyjnie radioterapią i/lub systemowo. Wśród analizowanych terapii uwzględniono leczenie anty-HER2, jednak nie podano żadnych oszacowań dotyczących terapii z udziałem pertuzumabu; raportowane wyniki pochodziły z badań klinicznych, w których stosowano trastuzumab +/- lapatynib, T-DM1 lub neratynib.

Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny poświęcony ocenie efektywności klinicznej terapii neoadjuwantowych i adjuwantowych stosowanych u chorych na wczesnego raka piersi. W przeglądzie nie oceniono terapii adjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem (i chemioterapią podaną w ramach całego leczenia okołoooperacyjnego).

Nieodpowiednia metodyka – opracowanie wtórne na temat występowania i możliwości ograniczenia objawów kardiotoxyczności związanych ze stosowaniem wybranych grup leków cytotoksycznych oraz inhibitorów HER2 w leczeniu raka piersi. Autorzy nie przeprowadzili przeglądu systematycznego badań - nie podano kryteriów selekcji, baz informacji medycznej ani strategii/słów kluczowych.

Brak poszukiwanych wyników – przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo deeskalowanych schematów leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego, nie obejmujących chemioterapii, w porównaniu ze standardowymi schematami uwzględniającymi chemioterapię oraz leki anty-HER2. Wśród 5 włączonych badań z randomizacją w jednym (PHERgain) stosowano, jako interwencję kontrolną, standardowe leczenie okołoooperacyjne z udziałem chemioterapii oraz trastuzumabu i pertuzumabu stosowanych w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej. W przeglądzie nie uwzględniono wyników oceny skuteczności leczenia w podgrupie chorych z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi. W ocenie bezpieczeństwa oszacowano zmetaanalizowany iloraz szans przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej bez CTH vs w grupie leczonej standardowo, w tym na flow diagramie podano oszacowanie cząstkowe pochodzące z RCT PHERGain - dane do wspomnianego oszacowania zaczerpnięto jednak z publikacji obejmującej wyłącznie dane z fazy neoadjuwantowej (Pérez-García 2021).

Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu dokonania walidacji DFS jako surogatu OS w ocenie leczenia adjuwantowego terapiami anty-HER2 w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Do przeglądu i metaanalizy nie włączono żadnego badania oceniającego terapię z udziałem pertuzumabu (badanie kliniczne APHINITY zostało wykluczone z przeglądu, nie podano przyczyny jego wykluczenia).

Nieodpowiednia metodyka – niesystematyczny przegląd badań oceniających terapie celowane w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Nie podano informacji o przeszukanych bazach bibliograficznych, strategii wyszukiwania /słów kluczowych, kryteriów selekcji publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka – przegląd badań oceniających bezpieczeństwo "nowych" terapii anty-HER2 stosowanych w leczeniu raka piersi (w tym pertuzumabu).

Opin 2013; 29(8):1015-1024.

DOI:10.1185/03007995.2013.807232

Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10):1709-1716.

DOI:10.1185/03007995.2012.728132

Shen Y, Fujii T, Ueno NT, Tripathy D, Fu N, Zhou H, Ning J, Xiao L. Comparative efficacy of adjuvant trastuzumab-containing chemotherapies for patients with early HER2-positive primary breast cancer: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):1-9. doi: 10.1007/s10549-018-4969-6. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242579; PMCID: PMC6538294.

Sodergren SC, Copson E, White A, Efficace F, Sprangers M, Fitzsimmons D, Bottomley A, Johnson CD. Systematic Review of the Side Effects Associated With Anti-HER2-Targeted Therapies Used in the Treatment of Breast Cancer, on Behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Targeted Oncol* 2016; 11(3):277-292. DOI:10.1007/s11523-015-0409-2

Van Belle H, Hurvitz SA, Gilbar PJ, Wildiers H. Systematic review and meta-analysis of febrile neutropenia risk with TCH(P) in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 190(3):357-372. DOI:10.1007/s10549-021-06387-1

Vazquez JC, Antolin S, Ruiz-Borrego M, Servitja S, Alba E, Barnadas A, Lluch A, Martin M, Rodriguez-Lescure A, Sola I, Bonfill X, Urrutia G, Sanchez-Rovira P. Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2023; 25(4):941-958. DOI:10.1007/s12094-022-02998-2

Ventura I, Salcedo NP, Pérez-Bermejo M, Pérez-Murillo J, Tejeda-Adell M, Tomás-Aguirre F, Legidos-García ME, Murillo-Llorente MT. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel as Adjuvant Doublet Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2025; 26(5). DOI:10.3390/ijms26051908

Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę bibliograficzną (PubMed).

Nieodpowiednia metodyka - przegląd badań oceniających potencjał pertuzumabu w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - przeszukano tylko jedną bazę bibliograficzną (PubMed).

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający skuteczność terapii adjuwantowej opartej na trastuzumabie w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Do przeglądu i metaanalizy kwalifikowano badania oceniające trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią; leczenie skojarzone z udziałem pertuzumabu wymieniono wśród kryteriów wykluczających.

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny oceniający zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem terapii anty-HER2 w leczeniu raka piersi; nie uwzględniano badań, w których leczenie celowane prowadzono wraz z chemioterapią lub terapią hormonalną; w jednym uwzględnionym w przeglądzie badaniu oceniającym pertuzumab lek ten był stosowany w monoterapii; nie włączono żadnego badania oceniającego pertuzumab (z trastuzumabem oraz chemioterapią uwzględnioną w pełnym cyklu leczenia okołoperacyjnego) w leczeniu adjuwantowym.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający ryzyko gorączki neutropenicznej u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi leczonych neoadjuwantowo lub adjuwantowo w schemacie docetaksel + karboplatyna + trastuzumab +/- pertuzumab, w zależności od profilaktycznego stosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF). Do przeglądu włączono 2 badania kliniczne, w których pertuzumab z trastuzumabem były stosowane pooperacyjnie (APHINITY i KRISTINE), jednak w żadnym z nich autorzy nie zidentyfikowali informacji dotyczących stosowania G-CSF - wobec czego podane w tych badaniach częstości występowania gorączki neutropenicznej zostały uznane przez autorów badań jako trudne do interpretacji klinicznej; badania te nie zostały także uwzględnione w przeprowadzonych metaanalizach. Jedynymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym w omawianej pracy były odsetki pacjentów z badań APHINITY i KRISTINE (wyekstrahowane bezpośrednio z publikacji źródłowych), u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, bez jakiegokolwiek oszacowań przeprowadzonych przez autorów przeglądu. W dyskusji wyników autorzy zaznaczają, że dodatkowy wzrost ryzyka gorączki neutropenicznej u chorych leczonych trastuzumabem, w wyniku dodania pertuzumabu, wydaje się nieprawdopodobny, a zasady profilaktycznego stosowania G-CSF u chorych leczonych w schemacie docetaksel + karboplatyna + trastuzumab powinny być takie same, niezależnie od jednoczesnego stosowania lub niestosowania pertuzumabu.

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność zastosowania podwójnej blokady anty-HER2, tj. trastuzumabu z lapatinibem lub trastuzumabu z pertuzumabem, zamiast samego trastuzumabu, jak leczenia dodanego do chemioterapii neoadjuwantowej, u chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. W przeglądzie nie oceniano zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem w pooperacyjnej fazie leczenia.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd opisany jako "systematyczny", w którym jako cel określono ocenę skojarzonego leczenia pertuzumabem z trastuzumabem w porównaniu do trastuzumabu i konwencjonalnej chemioterapii, pod względem poprawy PFS i tpCR u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Publikacja zawiera znaczące niespójności. Według tytułu przedmiotem pracy jest ocena leczenia adjuwantowego pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem, jednak definicja PICOS nie zawiera zawięzienia do raka wczesnego, ani nie wskazuje na leczenie "adjuwantowe", ponadto chemioterapia jest wymieniona wyłącznie jako składowa leczenia stanowiącego "komparator" - co jest niezgodne z ostatecznie włączonymi badaniami. W PICOS nie uwzględniono punktów końcowych stosowanych standardowo w ocenie leczenia adjuwantowego, takich jak IDFS, DFS, czy OS. Wśród 15

Villacampa G, Pascual T, Tarantino P, Cortés J, Perez-García J, Llombart-Cussac A, Conte P, Mancino M, Guarneri V, Dieci MV, Waks AG, Schettini F, Brasó-Maristany F, Griguolo G, de Castro BA, Reboredo C, Antolín S, Bueno-Muñoz C, Echavarría I, López-Tarruella S, Massarrah T, del Monte-Millán M, Martín M, Buckingham W, Parker JS, Vivancos A, Polyak K, Filho OM, Wolff AC, DeMichele A, Tung NM, Perou CM, Paré L, Villagrasa P, Prat A, Tolaney SM. HER2DX and survival outcomes in early-stage HER2-positive breast cancer: an individual patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2025; 26(8):1100-1112. DOI:10.1016/S1470-2045(25)00276-1

Von Minckwitz G, Loibl S, Maisch A, Untch M. Lessons from the neoadjuvant setting on how best to choose adjuvant therapies. *Breast* 2011; 20(SUPPL. 3):S142-S145. DOI:10.1016/S0960-9776(11)70312-5

Von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: Experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25(1):66-73. DOI:10.1097/GCO.0b013e32835c0889

Wu J, Qiu K, Zhu J, Li J, Lin Y, He Z, Li G. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade. *Breast* 2015; 24(6):699-704. DOI:10.1016/j.breast.2015.08.006

Xu Z, Leu JH, Xu Y, Nnane I, Liva SG, Wang-Lin SX, Kudgus-Lokken R, Vermeulen A, Ouellet D. Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther* 2023; 113(5):1011-1029. DOI:10.1002/cpt.2823

Zagouri F, Sergeantis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(5):315-324. DOI:10.1016/j.clbc.2013.05.002

Zakon DB, Valero V. What is the best treatment recommendation for HER2+ IBC with residual disease?-a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021; 10(6):59. DOI:10.21037/cco-21-122

uwzględnionych badań pierwotnych znalazły się 3 przeprowadzone w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi (pozostałe dotyczyły raka nieoperacyjnego/przerzutowego): KRISTINE, PEONY i APHINITY (przy czym pod nazwą "APHINITY" uwzględniono tylko analizę chińskiej subpopulacji z tego badania, natomiast główną publikację z badania APHINITY - *von Minckwitz 2017* - przypisano do odrębnego badania bez akronimu). W przeglądzie nie raportowano żadnych liczb ani oszacowań dotyczących skuteczności adjuwantowej fazy leczenia, zawierającej pertuzumab i trastuzumab: podano tylko odsetki tpCR - odnoszące się do fazy neoadjuwantowej, wyniki PFS pochodzące z badań w populacjach z rakiem nieoperacyjnym/przerzutowym i ogólnikowe wnioski dotyczące bezpieczeństwa (bez danych liczbowych).

Nieodpowiednia populacja - metaanaliza indywidualnych danych pacjentów, pochodzących z badań zidentyfikowanych w systematycznym wyszukiwaniu, oceniająca związek pomiędzy punktową oceną ryzyka w teście molekularnym HER2DX (HER2DX *risk score*), a przeżyciem całkowitym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Przedstawione w pracy wyniki porównania pertuzumabu z trastuzumabem względem trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym podano wyłącznie w podziale na podgrupy według wyniku w teście diagnostycznym HER2DX (HER2DX *high risk*, HER2DX *low risk*), które nie są obecnie identyfikowane w rutynowej praktyce klinicznej w Polsce.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd badań na temat leczenia neoadjuwantowego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem danych dotyczących możliwości optymalizacji leczenia pooperacyjnego na podstawie odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - nie przedstawiono informacji dotyczących przeszukanych baz bibliograficznych, strategii wyszukiwania / słów kluczowych, kryteriów selekcji publikacji ani wyników wyszukiwania.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd badań wspierających stosowanie leczenia neoadjuwantowego jako standardu u chorych na wczesnego raka piersi o agresywnym podtypie. Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności - nie przedstawiono informacji dotyczących przeszukanych baz bibliograficznych, strategii wyszukiwania / słów kluczowych, kryteriów selekcji publikacji ani wyników wyszukiwania.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający ryzyko śmiertelnych AEs u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych lekami celowanymi anty-HER2. Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego adjuwantową terapię z udziałem pertuzumabu (jako badanie "adjuwantowe" wykazano próbę kliniczną NeoSphere, w której pertuzumab był stosowany jednak wyłącznie w fazie neoadjuwantu).

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie wtórne, opisane przez autorów jako "przegląd systematyczny", opisujące doświadczenia z programów badań klinicznych, oceniających możliwość zmiany drogi podawania leków biologicznych z wlewów dożylnych na wstrzyknięcia podskórne. Praca nie spełnia kryteriów systematyczności - nie opisano strategii wyszukiwania / słów kluczowych ani przeszukanych baz piśmiennictwa medycznego.

Nieodpowiednia metodyka - przegląd oceniający efektywność kliniczną pertuzumabu w leczeniu raka piersi (bez względu na stadium nowotworu; odnaleziono badania oceniające terapie neoadjuwantowe i paliatywne). Z uwagi na przeszukiwanie tylko jednej bazy bibliograficznej (MEDLINE) przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.

Nieodpowiednia metodyka - narracyjny przegląd badań klinicznych na temat dostępnych i badanych metod terapii adjuwantowych pacjentek z rozpoznaniem wczesnego, HER2-dodatniego, zapalnego raka piersi. Przeszukano tylko jedną bazę piśmiennictwa naukowego (PubMed/Medline), nie zaprezentowano strategii wyszukiwania / słów kluczowych ani wyników wyszukiwania.

Zambelli A, Pappagallo G, Marchetti P. Adding pertuzumab to adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer in APHINITY: a GRADE analysis. *J Comp Eff Res* 2020; 9(6):423-430. DOI:10.2217/ce-2019-0168

Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(12):1263-1275. DOI:10.1080/14737140.2016.1247698

Zattarin E, Moscetti L, D'Agostino E, Bertolotti A, Sperduti I, Chiavelli C, Canino F, Piacentini F, Cortesi L, Dominici M, Toss A. Impact of Ethnicity on Breast Cancer Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials of the Last Decade. *JCO Glob Oncol* 2025; 11. DOI:10.1200/GO-25-00139

Zhang J, Yu Y, Lin Y, Kang S, Lv X, Liu Y, Lin J, Wang J, Song C. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:17588359211006948. DOI:10.1177/17588359211006948

Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2014; 14:625. DOI:10.1186/1471-2407-14-625

Zhao B, Zhao H, Zhao J. Impact of hormone receptor status on the efficacy of HER2-targeted treatment. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25(6):687-697. DOI:10.1530/ERC-18-0029

Ziegenfuss 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* 2025; 25(2):e124-e132. DOI:10.1016/j.clbc.2024.10.005

Zona EE, Thornton SM, Via EC, Burkard ME, Michelotti BF, Poore SO, Lautner MA, Israel JS. Anti-cancer Agents and Their Impact on Breast Reconstruction: A Guide for Plastic Surgeons Based on Systematic Review and Expert Consensus. *Plast Reconstr Surg* 2026; 157(2):227-236. DOI:10.1097/PRS.00000000000012325

Nieodpowiednia metodyka - publikacja prezentująca krytyczną ocenę wyników badania klinicznego APHINITY w metodyce GRADE. Nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania badań oceniających zastosowanie pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd oceniający pertuzumab w leczeniu HER2+ raka piersi. Terapie adjuwantowe wchodziły w zakres analizy, jednak nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań oceniających leczenie adjuwantowe z udziałem pertuzumabu (podano jedynie badania w toku). Ponadto przeszukano tylko jedną bazę piśmiennictwa biomedycznego (PubMed).

Nieodpowiednia metodyka - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono różnice w skuteczności leczenia wczesnego raka piersi, zaawansowanego, jak i wczesnego, pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi/rasowymi. Odpowiednio do celu pracy, do przeglądu i metaanaliz kwalifikowano badania kliniczne z randomizacją, III fazy, które stanowiły podstawę zatwierdzenia danej terapii przez FDA w okresie 10 lat poprzedzających wyszukiwanie. Z przeglądu wykluczono natomiast badania, w których nie wykazano istotnej statystycznie korzyści z ocenianej terapii w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego - wobec takiego kryterium pracy nie można uznać za systematyczny przegląd umożliwiający systematyczną ocenę efektywności klinicznej uwzględnionych terapii (w tym pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym).

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzony w celu porównania skuteczności (tpCR) i bezpieczeństwa systemowych terapii neoadjuwantowych w populacji chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi. Część włączonych badań obejmowała również fazy adjuwantu z udziałem pertuzumabu (KRISTINE, PEONY), niemniej autorzy publikacji nie wyodrębnili wyników terapii adjuwantowych / obejmujących adjuwant. Przyjęta miara skuteczności (tpCR) dotyczyła się wyłącznie etapu neoadjuwantowego, a w ocenie bezpieczeństwa nie wyodrębniono faz adjuwantowych.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej blokady HER2, w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego leku anty-HER2, w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi (bez względu na stadium zaawansowania). Odnaleziono badania dotyczyły wyłącznie terapii neoadjuwantowej lub paliatywnej. Nie odnaleziono żadnych opublikowanych badań oceniających pertuzumab w leczeniu adjuwantowym.

Brak poszukiwanych wyników - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność neoadjuwantowej i adjuwantowej terapii anty-HER2 w zależności od stanu receptorów hormonalnych w tkance guza. Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego adjuwantową terapię z udziałem pertuzumabu.

Nieodpowiednia 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.

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny, oceniający potencjalny wpływ poszczególnych leków stosowanych w okołoperacyjnym leczeniu wczesnego raka piersi (w tym raka HER2-dodatniego) na ryzyko powikłań późniejszej rekonstrukcji piersi po leczeniu chirurgicznym. Do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego stosowanie pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym (uwzględniono jedno badanie oceniające wpływ stosowania pertuzumabu z trastuzumabem, w porównaniu z samym trastuzumabem, w okresie przedoperacyjnym).

17.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 25.03.2026 roku.

Tabela 207. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	pertuzumab[all] OR pertuzumab[nm]	2 207
#2	trastuzumab[all] OR trastuzumab[nm] OR trastuzumab[mh]	17 557
#3	#1 AND #2	195
#4	breast cancer[all] OR breast neoplasms[mh]	576 093
#5	early[all]	2 287 039
#6	non-metastatic[all]	10 088
#7	adjuvant[all]	442 429
#8	#5 OR #6 OR #7	2 694 367
#9	#3 AND #4 AND #8	675

Tabela 208. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab) AND [embase]/lim	10 427
#2	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim	59 746
#3	#1 AND #2	9 622
#4	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim	817 173
#5	early AND [embase]/lim	2 706 088
#6	'non metastatic' AND [embase]/lim	18 477
#7	adjuvant AND [embase]/lim	377 916
#8	#5 OR #6 OR #7	3 038 905
#9	#3 AND #4 AND #8	3 522

Tabela 209. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	pertuzumab	1 024
#2	trastuzumab	4 139
#3	#1 AND #2	933
#4	[mh "breast cancer"] OR breast cancer	53 173

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#5	early	178 461
#6	"non metastatic"	1 696
#7	adjuvant	46 560
#8	#5 OR #6 OR #7	217 840
#9	#3 AND #4 AND #8	482

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

17.9 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

17.9.1 APHINITY

Tabela 210. Charakterystyka badania APHINITY.

Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie prospektywne z randomizacją		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2, B2, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	549 ośrodków w 43 krajach (w tym 6 w Polsce)	Sponsor	Hoffmann–La Roche/Genentech
Okres obserwacji	Maksymalna mediana okresu obserwacji przy analizie końcowej OS: 11,3 lata (zakres: 0-12,9). Obserwacja chorych po leczeniu co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy od 3 do 5 roku obserwacji, potem co roku od 5 do 10 roku obserwacji.		
Oszacowanie wielkości próby	Badanie miało za zadanie z co najmniej 80% mocą statystyczną wykryć współczynnik HR o wielkości 0,75 przy dwustronnym poziomie istotności o wielkości 5%. Założono, że w ciągu 3 lat od zakończenia badania 89,2% badanych w grupie placebo nie będzie miało choroby inwazyjnej, w przypadku grupy z pertuzumabem – 91,8%. Aby wykazać powyższy efekt, oszacowano że potrzeba będzie uzyskać 379 zdarzeń choroby inwazyjnej. Ostatecznie, przydzielono 2400 chorych do grupy klinicznej (chemioterapia + trastuzumab oraz pertuzumab) oraz 2405 chorych do grupy kontrolnej (placebo).		
Analiza statystyczna	W celu porównania analizowanych grup zastosowano test <i>log-rank</i> ze stratyfikacją, natomiast w ramach analizy wrażliwości wykorzystano test <i>log-rank</i> bez stratyfikacji. Dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia przeprowadzono analizę przy użyciu metody Kaplana-Meiera; HR wraz z 95% CI (z <i>ang. Hazard Ratio</i>) dla porównania analizowanych grup wyznaczano w modelu regresji Cox’a.		
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> ▪ Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, z <i>ang. invasive-disease-free survival</i>) – zdefiniowany jako czas od procesu randomizacji aż do wystąpienia choroby inwazyjnej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Całkowite przeżycie (OS, z <i>ang. overall survival</i>) • Przeżycie wolne od choroby (DFS, z <i>ang. disease-free survival</i>) • Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, w tym drugi rak niebędący rakiem piersi • Okres wolny od wznowy (RFI, z <i>ang. relapse-free interval</i>) • Okres wolny od wznowy odległej (DRFI, z <i>ang. distant-relapse-free interval</i>) • Okres wolny od raka piersi (BCFI, z <i>ang. breast cancer-free interval</i>) • Bezpieczeństwo (z <i>ang. safety</i>) • Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z <i>ang. health-related quality of life</i>)		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią (P+T+CTH).			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

Kontrola: placebo (celem utrzymania zaślepienia pertuzumabu) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz z chemioterapią (PBO+T+CTH).

Schematy leczenia były stosowane w ramach terapii adjuwantowej, która była zaplanowana na maksymalnie 18 cykli w ciągu roku, według następującego dawkowania:

- **pertuzumab/placebo** - 840 mg - dawka nasycająca *i.v.*, następnie 420 mg - *i.v.* co 3 tygodnie;
- **trastuzumab** - 8 mg/kg masy ciała jako dawka nasycająca *i.v.*, następnie 6 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie.

Leczenie anty-HER2 wprowadzano wraz z pierwszym cyklem chemioterapii zawierającej taksan.

Chore otrzymywały chemioterapię w jednym z 3 poniżej wymienionych schematów:

Schemat 1:

- **fluororacyl** (500-500 mg/m²) + **epirubicyna** (90-120 mg/m²) /**doksorubicyna** (50 g/m²) + **cyklofosfamid** (500-600 mg/m²) 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie, następnie:
- **docetaksel** (100 mg/m² przez 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie lub 75 mg/m² przez 1 cykl, w kolejnych cyklach 100 mg/m² lub 75 mg/m² przez 4 cykle)/**paklitaksel** (80 mg/m² wraz w tygodniu przez 12 tygodni)

Schemat 2:

- **cyklofosfamid** (500-600 mg/m²) + **doksorubicyna** (60 mg/m²)/**epirubicyna** (90-120 mg/m²) 4 cykle co 3 tygodnie lub co 2 tygodnie, następnie:
- **docetaksel** (100 mg/m² przez 3 lub 4 cykle co 3 tygodnie lub 75 mg/m² przez 1 cykl, w kolejnych cyklach 100 mg/m² lub 75 mg/m² przez 4 cykle)/**paklitaksel** (80 mg/m² wraz w tygodniu przez 12 tygodni)

Schemat 3:

- **docetaksel** (75 mg/m²)/**karboplatyna** (do 900 mg/m²) 6 cykli co 3 tygodnie

Pacjenci z guzami ze stwierdzonymi receptorami hormonalnymi byli poddawani terapii hormonalnej po zakończonej chemioterapii przez co najmniej 5 lat.

Radioterapię stosowano w przypadku wskazań klinicznych po zakończeniu chemioterapii, razem z leczeniem anty-HER2.

Populacja	
Kryteria włączenia	• Nieprzerzutowy operacyjny pierwotny inwazyjny rak piersi, który został potwierdzony histologicznie • Guz odpowiednio usunięty metodą amputacji lub operacji oszczędzającej pierś ○ W przypadku operacji oszczędzającej pierś marginesy wyciętego guza muszą być histologicznie wolne od komórek raka inwazyjnego i raka przewodowego <i>in situ</i> (DCIS). W przypadku marginesów zajętych, pacjentka musiała być poddana reoperacji. Jeśli po reoperacji marginesy wciąż były nacieczone komórkami nowotworu, pacjentka przed włączeniem do badania musiała być poddana amputacji piersi. W przypadku marginesów zajętych przez zrazikowego raka <i>in situ</i> (LCIS) dodatkowa resekcja nie była wymagana ○ W przypadku amputacji piersi margines chirurgiczny musiał być makroskopowo wolny od nacieku nowotworowego, zajęcie jedynie mikroskopowe było dopuszczalne • Odpowiedni stan zaawansowania w klasyfikacji pTNM (patologiczna klasyfikacja TNM): ○ W przypadku pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych (pN ≥ 1⁵) włączano guzy o każdym rozmiarze (poza T0) ○ W przypadku pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych stosowano dodatkowe kryteria włączenia: ▪ Rozmiar guza⁶ > 1 cm lub ▪ Rozmiar guza > 0,5 cm i ≤ 1 cm i spełnione co najmniej jedno kryterium spośród: stopień histologiczny/jądrowy 3, negatywny stan receptorów estrogenowych i progesteronowych lub wiek < 35 lat (założono, że

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

odsetek pacjentek z guzem o rozmiarze ≤ 1 cm musi stanowić $< 10\%$ całkowitej populacji badania)

- Rak piersi z nadekspresją HER2 potwierdzoną laboratoryjnie[^]. W przypadku pacjentek z synchronicznym rakiem inwazyjnym w drugiej piersi, zmiana w drugiej piersi również musiała być HER2-dodatnia
- Znany stan receptorów estrogenowych i progesteronowych guza
- Odstęp czasowy między operacją a pierwszą dawką chemioterapii nie może być dłuższy niż 8 tygodni (wszystkie procedury, łącznie z randomizacją, muszą zostać wykonane w tym czasie), a między randomizacją a pierwszym cyklem chemioterapii – nie dłuższy niż 7 dni
- ECOG 0 lub 1
- Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$ zmierzona w badaniu echokardiograficznym (preferowane) lub w wentrykulografii radioizotopowej (z ang. *multigated acquisition [MUGA] scan*)
- Wiek ≥ 18 lat
- Ukończenie wszystkich wymaganych wstępnych badań laboratoryjnych i radiologicznych
- Kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym musieli wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 7 miesięcy od ostatniej dawki badanej terapii
- Pisemnie wyrażona świadoma zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- Jakikolwiek guz w stadium T4 według TNM, włącznie z rakiem zapalnym piersi
- Jakikolwiek guz bez zajęcia węzłów chłonnych (po modyfikacji protokołu)
- Jakikolwiek rak inwazyjny piersi w przeszłości
- Jakikolwiek nowotwór złośliwy w okresie 5 lat poprzedzających rekrutację do badania (poza rakiem szyjki macicy in situ, rakiem jelita grubego in situ, czerniakiem in situ i rakiem podstawonokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry). Nowotwory złośliwe występujące w okresie wcześniejszym niż 5 lat przed randomizacją musiały być leczone radykalnie z użyciem jedynie chirurgii
- Jakikolwiek leczenie systemowe lub radioterapia z powodu raka (włączając DCIS i LCIS). Pacjentki z grupy wysokiego ryzyka, które otrzymywały w przeszłości leczenie chemoprewencyjne, nie mogły być włączone do badania
- Wcześniejsze otrzymywanie terapii anty-HER2 z jakiegokolwiek powodu lub innego leczenia biologicznego lub immunoterapii z powodu nowotworu złośliwego
- Ciężka choroba sercowo-naczyniowa lub inna, w tym:
 - Niewydolność serca lub dysfunkcja skurczowa lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$) w przeszłości
 - Niekontrolowane arytmie wysokiego ryzyka
 - Dławica piersiowa wymagająca leczenia
 - Klinicznie istotna wada zastawkowa serca
 - Cechy zawału pełnościennego w badaniu elektrokardiograficznym
 - Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (np. SBP > 180 mmHg, DBP > 100 mmHg)
- Inna choroba współistniejąca mogąca zaburzać planowane leczenie, w tym ciężkie choroby płuc
- Nieprawidłowy wynik w którymkolwiek z badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach badania klinicznego przed randomizacją:
 - Poziom bilirubiny całkowitej w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), w przypadku pacjentek z chorobą Gilberta dozwolony jest poziom do $2 \times \text{GGN}$

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

- Aktywność aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej > 1,25xGGN
- Aktywność fosfatazy alkalicznej > 2,5xGGN
- Poziom kreatyniny w surowicy > 1,5xGGN
- Liczba białych krwinek < 2500/mm³
- Liczba neutrofili < 1500/mm³
- Liczba płytek krwi < 100 000/mm³
- Trwający udział w innych badaniach klinicznych dotyczących terapii nowotworów złośliwych
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety bez negatywnego wyniku testu ciążowego z surowicy krwi przeprowadzonego w okresie 7 dni przed randomizacją
- Kobiety w wieku rozrodczym lub mniej niż rok po menopauzie niewyrażające zgody na wymaganą antykoncepcję (poza kobietami po sterylizacji chirurgicznej)
- Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leczenia (włączając alkohol benzylowy)

Charakterystyka populacji	Wiek [lata]	Przerzuty do węzłów chłonnych		Status receptora hormonalnego		Schemat chemioterapii uzupełniającej	
P+T+CTH (N = 2400)	Średnia: 51,7 (SD: 10,9)	pN0 + guzy do 1 cm: 90 (3,8%) pN0+guzy >1cm: 807 (33,6%) 1-3 pN1: 907 (37,8%) ≥4 pN1: 596 (24,8%)		Ujemny: 864 (36,0%) Dodatni: 1536 (64,0%)		Z antracykliną: 1865 (77,7%) Bez antracykliny: 535 (22,3%)	
PBO+T+CTH (N = 2404)	Średnia: 51,4 (SD: 10,7)	pN0 + guzy do 1 cm: 84 (3,5%) pN0+guzy >1cm: 818 (34,0%) 1-3 pN1: 900 (37,4%) ≥4 pN1: 602 (25,0%)		Ujemny: 858 (35,7%) Dodatni: 1546 (64,3%)		Z antracykliną: 1877 (78,1%) Bez antracykliny: 527 (21,9%)	
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy zaznaczyli, że obie grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wyjściowych.						
Przepływ chorych	Randomizacja	Populacja ITT	Populacja oceny bezpieczeństwa	Ukończenie leczenia	Przerwanie leczenia	Przerwanie ze względów bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji
P+T+CTH, n (%*)	2400	2400 (100%)	2363 (98,5%)	2028 (84,5 %)	372 (15,5%)	186 (7,8%)	0
PBO+T+CTH, n (%*)	2405	2404 (99,6%)	2405 (100%)	2102 (87,4%)	304 (12,6%)	155 (6,4%)	1 (<0,1%)
Ogółem, n (%*)	4805	4804 (99,9%)	4768 (99,2%)	4130 (86,0%)	676 (14,0%)	341 (7,1%)	1 (<0,1%)

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

W każdym punkcie odcięcia danych odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH – dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 11,3 lata HR wyniósł 0,79 (95% CI: 0,68; 0,92). Wśród pacjentek, u których stwierdzono nawrót choroby inwazyjnej, najczęściej wynikał on z pojawienia się przerzutów odległych – w najdłuższym okresie obserwacji taka sytuacja dotyczyła 6,3% chorych z grupy otrzymującej P+T+CTH oraz 8,8% chorych z grupy PBO+T+CTH, w tym przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego były przyczyną stwierdzenia nawrotu choroby inwazyjnej u 2,1% chorych z grupy interwencji oraz 2,2% chorych z grupy kontrolnej.

Istotny wynik wskazujący na korzystny efekt adjuwantowej terapii pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem odnotowano też w podgrupie **chorych z zajętymi węzłami chłonnymi**, a obserwowany efekt dla każdego punktu odcięcia danych był większy niż w populacji ITT – w najdłuższym okresie obserwacji HR = 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88). W przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej nie różniło się znamienne pomiędzy wyróżnionymi grupami interwencji. Z kolei biorąc pod uwagę zajęcie węzłów chłonnych i status receptorów hormonalnych, tylko w podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi i dodatnim statusem receptorów hormonalnych obserwowano znamienny efekt adjuwantowej terapii P+T+CTH – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,3 lata HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85). Istotne wyniki na korzyść P+T+CTH odnotowano także w medianie okresu obserwacji wynoszącej 74,1 miesiąca w analizie z podziałem na poszczególną liczbę zajętych węzłów chłonnych.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (poszerzona definicja)

W okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca w grupie otrzymującej pertuzumab wraz z trastuzumabem odnotowano mniej zdarzeń spełniających kryteria zdarzeń IDFS w poszerzonej definicji, niż w grupie kontrolnej gdzie nie stosowano pertuzumabu – 7,9% vs 9,6%. Różnice te były istotne statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99), $p = 0,0430$. Odsetek chorych uzyskujących 10-letnie IDFS według poszerzonej definicji wyniósł 85,23% w grupie pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem oraz 81,31% w grupie otrzymującej trastuzumab bez pertuzumabu.

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Wśród chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe zawierające trastuzumab i pertuzumab stwierdzano mniejszą częstość zdarzeń określających DFS, niż w grupie kontrolnej bez pertuzumabu w medianie okresie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca: 8,0% vs 9,8%. Ryzyko pojawienia się choroby było istotnie niższe u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe bez pertuzumabu, HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98), $p = 0,0327$. 10-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 85,01% w grupie P+T+CTH, w porównaniu do 80,54% w grupie PBO+T+CTH.

Okres wolny od wznowy (RFI)

Zdarzenia wznowy w okresie obserwacji o medianie 45,4 miesiąca obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej pertuzumab z trastuzumabem, w porównaniu do grupy bez pertuzumabu: 5,8% vs 7,2%. Ryzyko pojawienia się wznowy było istotnie mniejsze w grupie P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), $p = 0,0430$. Odsetek pacjentek uzyskujących 10 lat bez zdarzeń wznowy wyniósł odpowiednio w tych grupach 91,87% oraz 88,10%.

Okres wolny od raka piersi (BCFI)

Ryzyko wystąpienia raka piersi było istotnie, o 23% mniejsze u pacjentów otrzymujących P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96), $p = 0,0186$.

Okres wolny od odległej (DRFI)

Zdarzenie odległej wznowy nowotworu w okresie obserwacji o medianie 74,1 miesiąca odnotowano u 149 (6,2%) chorych z grupy P+T+CTH oraz u 194 (8,1%) chorych z grupy PBO+T+CTH i wykazano znamienne różnice na korzyść pierwszej z nich: HR = 0,76 (95% CI: 0,62; 0,95), $p = 0,0134$. 10-letnie odsetki chorych wolnych od wznowy odległej wyniosły 92,85% oraz 90,01% odpowiednio w grupach P+T+CTH i PBO+T+CTH. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości poszczególnych rodzajów wznowy choroby odległej. Najczęstszym miejscem występowania tego rodzaju wznowy były płuca/wątroba/opłucna – dotyczyła 1,8% chorych w grupie P+T+CTH i 2,5% w grupie kontrolnej badania.

Istotne mniejsze ryzyko pojawienia się wznowy odległej podczas terapii P+T+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano także w **podgrupie pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi**, HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93). Znamiennych różnic między wyróżnionymi interwencjami nie stwierdzono w przypadku podgrupy chorych bez zajętych węzłów chłonnych.

Przeżycie całkowite (OS)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

W trzech wykonanych analizach *interim* nie stwierdzono istotnych różnic między grupą P+T+CTH, a PBO+T+CTH w ocenie przeżycia całkowitego. Końcowa analiza OS wykazała natomiast, że ryzyko wystąpienia zgonu jest istotnie, o 17% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,83 (95% CI: 0,69; 1,00), p = 0,0441.

Podobnie było w medianie obserwacji wynoszącej 11,3 lata dla **podgrupy pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi** – ryzyko wystąpienia zgonu było znamienne, o 21% mniejsze podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH, HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97). W przypadku pacjentów bez przerzutów do węzłów nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie przeżycia całkowitego między P+T+CTH, a PBO+T+CTH.

Jakość życia

Odsetki chorych, którzy wypełnili kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 w poszczególnych punktach końcowych próby były wysokie przez cały okres trwania badania – utrzymywały się na poziomie 87-97%, co oznaczało, że co najmniej tyle pacjentów odpowiedziało na co najmniej jedno pytanie dotyczące danej analizy jakości życia. Uznane, że dane dla wszystkich kwestionariuszy są wystarczające do oceny. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w odsetkach pacjentek wypełniających kwestionariusze między wyróżnionymi grupami, jak i między chemioterapią z udziałem antracyklin czy schematem bez nich.

Badacze podali, że wyniki dotyczące **ogólnej oceny stanu zdrowia** w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uległy pogorszeniu w obu grupach terapeutycznych aż do zakończenia leczenia taksami, a następnie powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w żadnym punkcie czasowym dla żadnej z analizowanych interwencji. Istotne różnice na niekorzyść P+T+CTH vs PBO+T+CTH zaobserwowano w 25. tygodniu i na końcu leczenia analizowanymi terapiami (odpowiednio -1,50 [95% CI: -2,80; -0,20], p = 0,0241 i -2,00 [95% CI: -3,27; -0,73], p = 0,0021) – w kolejnych punktach czasowych próby, aż do 36. tygodnia obserwacji różnice te były już nieznamienne. W następnej tabeli przedstawiono informacje o odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie zaobserwowano w tym zakresie żadnych istotnych różnic między P+T+CTH, a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także znamienych różnic w odsetku pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Badacze wskazali, że średnie wyniki dotyczące **funkcjonowania fizycznego** oraz **ról społecznych** były porównywalne między interwencjami w trakcie terapii. Redukcja punktacji dotycząca **funkcjonowania fizycznego** była klinicznie istotna do momentu zakończenia leczenia taksami, a następnie podczas terapii anty-HER2 powróciła do wartości wyjściowej. **Funkcjonowanie społeczne i poznawcze** pacjentek utrzymało się podczas leczenia, podczas gdy wartości **funkcjonowania emocjonalnego** poprawiły się w porównaniu do wartości wyjściowych.

W publikacji Bines 2021 podano, że wyniki dotyczące **biegunki** wskazywały na istotne zwiększenie tego objawu zarówno po zakończeniu leczenia taksami, jak i podczas terapii anty-HER2. Wyniki powróciły do wartości wyjściowych po zakończeniu tego leczenia. Zmiany w objawach zmęczenia i duszności, **AEs związanych z leczeniem ogólnoustrojowym**, jak i **wyglądem ciała** były istotne klinicznie i uległy pogorszeniu w obu analizowanych grupach pod koniec leczenia taksami, natomiast w przypadku utraty apetytu pogorszenie było klinicznie istotne tylko w grupie P+T+CTH. W trakcie terapii anty-HER2 ocena **AEs związanych z terapią ogólnoustrojową**, jak i **wyglądem ciała** uległy poprawie. Natomiast rezultaty domen odnośnie **nudności/wymiotów, bólu, zaparc, trudności finansowych i bezsenności** utrzymywały się na podobnym poziomie przez cały czas trwania badania. Ocena zadowolenia seksualnego i **wypadania włosów** uległa klinicznie istotnemu pogorszeniu pod koniec leczenia taksami, a te pierwsze uległy poprawie podczas terapii celowanej na HER2. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w **objawach dotyczących ramienia, jak i piersi**. Ponadto badacze podali, że u pacjentek leczonych antracyklinami i chorymi bez takiej terapii oceny jakości życia były zgodne z tymi w populacji ogólnej, nawet mimo zwiększonej częstości biegunki wśród pacjentek nieleczonych antracyklinami.

W większości analizowanych domen skali EQ-5D-3L w poszczególnych punktach czasowych badania nie stwierdzono istotnych różnic między P+T+CTH, a PBO+T+CTH. Jedynie znamienne różnice dotyczyły odsetka chorych z brakiem problem w kontekście **mobilności**, jak i pewnymi problemami w tym zakresie, które były odpowiednio istotnie wyższe i znamienne mniejsze podczas terapii P+T+CTH w momencie zakończenia leczenia taksami, odpowiednio RB = 1,04 (95% CI: 1,00; 1,07), p = 0,0383, NNT = 37 (95% CI: 19; 670) i RR = 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99), p = 0,0401, NNT = 38 (95% CI: 20; 791). Podobnie było dla odsetka pacjentów z brakiem problemów w zakresie **bólu/dyskomfortu**, jak i pewnych problemów w tym zakresie w momencie zakończenia leczenia taksami, odpowiednio RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,18), p = 0,0069, NNT = 25 (95% CI: 15; 88) i RR = 0,93 (95% CI: 0,88; 0,99), p = 0,0132, NNT = 27 (95% CI: 15; 125). Z kolei na końcu podawania analizowanych terapii stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie P+T+CTH dla pewnych problemów związanych z **samoopieką** (RR = 11,55 [95% CI: 5,62; 23,74], p < 0,0001, NNH = 25 [95% CI: 21; 33]), a dla 18 miesięcy obserwacji znamienne wyższy odsetek braku problemów w tym zakresie, RB = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02), p = 0,0422, NNT = 84 (95% CI: 43; 2305).

Ogółem zaznaczono, że poprawa przeżycia bez choroby inwazyjnej w badaniu APHINITY nie wpłynęła negatywnie na zdolność do wykonywania codziennych czynności oraz jakość życia chorych.

APHINITY (publikacja główne von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

Analiza bezpieczeństwa:

W większości opisywanych kategorii AEs odnotowano ich istotnie większą częstość podczas terapii P+T+CTH vs PBO+T+CTH. Dotyczyło to **jakichkolwiek AEs** (RR = 1,02 [95% CI: 1,01; 1,03], $p < 0,0001$, NNH = 49 [95% CI: 38; 68]), **AEs ≥ 3 stopnia ogółem** (RR = 1,12 [95% CI: 1,07; 1,17], $p < 0,0001$, NNH = 15 [95% CI: 11; 25]), **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (RR = 1,21 [95% CI: 1,10; 1,33], $p < 0,0001$, NNH = 20 [95% CI: 14; 40]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania leczenia** (RR = 1,16 [95% CI: 1,10; 1,24], $p < 0,0001$, NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), **AEs prowadzących do przerwania/modyfikacji dawkowania P/PBO** (RR = 1,16 [95% CI: 1,06; 1,27], $p = 0,0010$, NNH = 24 [95% CI: 15; 58]) oraz **zgonu z innych powodów** (RR = 6,02 [95% CI: 3,27; 11,07], $p < 0,0001$, NNH = 40 [95% CI: 31; 57]).

Biorąc pod uwagę **AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia** istotnie częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do PBO+T+CTH występowały: nudności (RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,10], $p = 0,0091$, NNH = 29 [95% CI: 17; 113]), biegunka (RR = 1,58 [95% CI: 1,50; 1,66], $p < 0,0001$, NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), zmęczenie (RR = 1,10 [95% CI: 1,04; 1,17], $p = 0,0017$, NNH = 23 [95% CI: 14; 59]), zapalenie jamy ustnej (RR = 1,19 [95% CI: 1,08; 1,31], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), niedokrwistość (RR = 1,20 [95% CI: 1,09; 1,32], $p = 0,0003$, NNH = 22 [95% CI: 15; 49]), zaburzenia smaku (RR = 1,21 [95% CI: 1,09; 1,34], $p = 0,0003$, NNH = 23 [95% CI: 15; 50]), wysypka (RR = 1,27 [95% CI: 1,14; 1,41], $p < 0,0001$, NNH = 19 [95% CI: 13; 33]), spadek apetytu (RR = 1,20 [95% CI: 1,08; 1,34], $p = 0,0008$, NNH = 25 [95% CI: 16; 60]), zapalenie błony śluzowej (RR = 1,25 [95% CI: 1,12; 1,40], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 42]), krwawienie z nosa (RR = 1,34 [95% CI: 1,18; 1,53], $p < 0,0001$, NNH = 22 [95% CI: 15; 40]), suchość skóry (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,38], $p = 0,0337$, NNH = 50 [95% CI: 26; 633]), świąd (RR = 1,55 [95% CI: 1,32; 1,82], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 15; 32]), parestezje (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,39], $p = 0,0485$, NNH = 57 [95% CI: 29; 7219]), ból jamy ustnej i gardła (RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52], $p = 0,0195$, NNH = 54 [95% CI: 30; 331]), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,40 [95% CI: 1,15; 1,70], $p = 0,0009$, NNH = 39 [95% CI: 25; 93]), skurcze mięśni (RR = 1,79 [95% CI: 1,45; 2,22], $p < 0,0001$, NNH = 25 [95% CI: 19; 39]), katar (RR = 1,44 [95% CI: 1,16; 1,78], $p = 0,0008$, NNH = 41 [95% CI: 26; 97]), hemoroidy (RR = 1,51 [95% CI: 1,21; 1,88], $p = 0,0003$, NNH = 39 [95% CI: 25; 82]), zmniejszenie masy ciała (RR = 2,57 [95% CI: 1,98; 3,33], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 16; 28]), łęk (RR = 1,40 [95% CI: 1,10; 1,77], $p = 0,0062$, NNH = 56 [95% CI: 33; 192]), hipokaliemia (RR = 1,58 [95% CI: 1,24; 2,02], $p = 0,0003$, NNH = 42 [95% CI: 28; 89]) i hipomagnezemia (RR = 1,93 [95% CI: 1,48; 2,52], $p < 0,0001$, NNH = 33 [95% CI: 24; 55]). Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii P+T+CTH stwierdzono: ból stawów (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], $p = 0,0041$, NNT = 27 [95% CI: 16; 82]), zaparcia (RR = 0,92 [95% CI: 0,84; 1,00], $p = 0,0487$, NNT = 39 [95% CI: 20; 5204]), ból mięśni (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,97], $p = 0,0070$, NNT = 29 [95% CI: 17; 104]), obrzęk obwodowy (RR = 0,85 [95% CI: 0,76; 0,96], $p = 0,0090$, NNT = 34 [95% CI: 20; 135]), zmniejszona liczba białych krwinek (RR = 0,80 [95% CI: 0,68; 0,95], $p = 0,0083$, NNT = 42 [95% CI: 24; 160]), nadciśnienie (RR = 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97], $p = 0,0266$, NNT = 75 [95% CI: 40; 611]) i zwiększenie masy ciała (RR = 0,46 [95% CI: 0,34; 0,62], $p < 0,0001$, NNT = 35 [95% CI: 25; 56]).

Wśród analizowanych **ciężkich AEs**, tylko biegunka występowała znamienne częściej podczas terapii P+T+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 3,28 (95% CI: 1,94; 5,55), $p < 0,0001$, NNH = 59 (95% CI: 42; 101). Natomiast w przypadku poszczególnych **zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia**, w większości porównań nie obserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się AEs po stronie P+T+CTH stwierdzono w przypadku biegunki, RR = 2,26 (95% CI: 2,07; 3,32), $p < 0,00001$, NNH = 17 (95% CI: 14; 22) oraz niedokrwistości, RR = 1,47 (95% CI: 1,16; 1,85), $p = 0,0013$, NNH = 46 (95% CI: 29; 115).

Wykazano też, że **zdarzenia kardiologiczne** określane jako główne były stosunkowo rzadkie i odnotowano je u 21 (0,9%) osób z grupy P+T+CTH oraz 11 (0,5%) w grupie PBO+T+CTH. Podobnie było z kardiologicznymi zdarzeniami drugorzędowymi, które stwierdzono u odpowiednio 2,9% i 3,0% chorych. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi interwencjami dla tych grup zdarzeń sercowych. W większości analizowanych kardiologicznych AEs nie było istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Znamiennej niekorzyści na rzecz terapii P+T+CTH stwierdzono jedynie dla niewydolności serca III lub IV NYHA i istotnego zmniejszenie LVEF. W najdłuższej medianie okresu obserwacji RR wyniósł 2,62 (95% CI: 1,09; 6,25), $p = 0,0305$, NNH = 213 (95% CI: 114; 1693). Podobnie było w przypadku nieco krótszego okresu obserwacji o medianie 101 miesięcy (RR dla populacji ITT wyniósł 2,71 [95% CI: 1,06; 6,92], $p = 0,0367$, NNH = 235 [95% CI: 123; 2419]). Dla tego okresu podano jednocześnie informacje o częstości tego zdarzenia w podgrupie pacjentów stosujących antracykliny i bez takiego leczenia – odpowiednio RR wyniósł w nich 2,89 (95% CI: 1,04; 8,01), $p = 0,0411$, NNH = 201 (95% CI: 105; 2574) i 1,93 (95% CI: 0,18; 21,24), $p = 0,5904$. Może to sugerować, że efekt w populacji ogólnej może wynikać z zastosowania schematu chemioterapii z udziałem antracyklin.

Dodatkowo podano, że 6/2364 (0,3%) chorych w grupie P+T+CTH przerwało terapię z powodu **zdarzenia anafilaktycznego/nadwrażliwości**. Wśród nich 4 uznano za związane z terapią anty-HER2. Nie zgłoszono żadnego takiego przypadku zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu. Wszystkie reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości ustąpiły. Częstość występowania opisywanych AEs zarówno ogółem, jak i w ≥ 3 . stopniu nasilenia była najwyższa na początku leczenia i

APHINITY (publikacja głównie von Minckwitz 2017, dodatkowe publikacje: Piccart 2021, Loibl 2024, de Azambuja 2023, Bines 2020, Bines 2021, Swain 2023, Lambertini 2022 i Gelber 2022, a także doniesienie konferencyjne Loibl 2025 oraz dane z dokumentów EPAR 2018, NCT01358877 i EU-CTR 2010-022902-41; NCT01358877)

zmniejszała się w późniejszych cyklach. Zdecydowana większość zdarzeń w 3. stopniu nasilenia wystąpiła podczas fazy chemioterapii.

Uwagi

- Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu systemu internetowego. Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji: stan węzłów chłonnych (brak zajętych węzłów i guz ≤ 1 cm, brak zajętych węzłów i guz > 1 cm, 1-3 zajęte węzły lub ≥ 4 zajęte węzły chłonne), rodzaj chemioterapii adjuwantowej (z lub bez antracyklin), stan receptorów hormonalnych guza (ER-ujemny i PgR-ujemny lub ER-/PgR-dodatni), region geograficzny (USA, Kanada/Europa Zachodnia/Australia i Nowa Zelandia/Afryka Południowa, Europa Wschodnia, Azja-Pacyfik lub Ameryka Łacińska) i wersja protokołu obowiązującego przy włączaniu pacjentki (pierwotny A lub zmodyfikowany B)
- Jedna pacjentka z grupy placebo została wykluczona z populacji zakwalifikowanej do leczenia (ITT), gdyż sfałszowała swoje dane osobowe
- Do populacji oceny bezpieczeństwa w grupie placebo włączono 38 chorych z grupy pertuzumabu, dokonano transferu 24 pacjentek do grupy pertuzumabu; oraz wykluczono 13; z kolei w grupie pertuzumabu wykluczono 22 chore, 38 przeniesiono do grupy placebo, oraz uwzględniono 24 pacjentki przeniesione z grupy placebo – stąd liczebności populacji w której oceniano bezpieczeństwo odbiegają w dużym stopniu od liczebności populacji ITT

17.9.2 PEONY

Tabela 211. Charakterystyka badania PEONY.

PEONY (NCT02586025; publikacje Shao 2020, Huang 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, azjatyckie, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	23 azjatyckie ośrodki (Chiny, Tajwan, Republika Korei, Tajlandia)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Okres obserwacji	• Analiza pierwotna – DCO: 23.10.2017, analiza wyników bezpośrednio po zakończeniu fazy neoadjuwantowej i operacji chirurgicznej u wszystkich 329 pacjentek – wyniki nie uwzględnione w raporcie • Analiza końcowa (wyniki długoterminowe EFS/DFS/OS) – 5 lat obserwacji; DCO: 30.07.2021, mediana FU dla całej populacji ITT ok. 63 mies.; 62,9 mies. (zakres: 1,3-70,1) w grupie z pertuzumabem i 62,3 mies. (zakres: 1,0-69,4) w grupie placebo		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość populacji została zaplanowana na poziomie 328 pacjentów, co miało zapewnić 85% moc statystyczną, przy dwustronnym poziomie istotności dla wykrycia 15% bezwzględnej różnicy w odsetkach tpCR w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). W procesie kalkulacji wielkości próby przyjęto zakładane wskaźniki tpCR na poziomie 35% w grupie otrzymującej pertuzumab oraz 20% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo, ustalając jednocześnie minimalną wykrywalną różnicę na poziomie 9,8%. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.		
Analiza statystyczna	• 95% przedziały ufności (CI) dla 1 próby dwumianowej obliczono metodą Cloppera-Pearsona; przybliżone 95% przedziały ufności (CI) dla różnic między wskaźnikami obliczono metodą Haucka-Andersona. Do porównania wskaźników tpCR między grupami zastosowano dwustronny test Cochran-Mantela-Haenszela, stratyfikowany według kategorii choroby (rak wczesny lub miejscowo zaawansowany) i statusu receptorów hormonalnych (ER i/lub PgR dodatnie lub ujemny dla obu).		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

- Pacjentki, u których brakowało wyników badań, uznano za niereagujące na leczenie.
- Dane pacjentów, u których w momencie analizy nie wystąpiło żadne zdarzenie, zostały ocenzone według daty, w której po raz ostatni wiadomo było, że żyją i nie wystąpiło u nich żadne zdarzenie
- Pacjentów obserwowano pod kątem przeżycia co 3 miesiące (± 28 dni) przez pierwszy rok, a następnie co 6 miesięcy (± 28 dni) aż do progresji/nawrotu choroby lub do 5 lat po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej
- Analiza skuteczności (ITT): główna i drugorzędowa analiza skuteczności wykonywana w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji
- Analiza bezpieczeństwa: w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- EFS i OS analizowano w populacji ITT
- DFS analizowano w populacji chorych poddanych operacji

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- tpCR – całkowita patologiczna odpowiedź, ocena IRC – def. jako brak inwazyjnych komórek nowotworu w piersi lub rak *in situ* w piersi i wszystkich węzłach chłonnych po zakończeniu terapii neoadjuwantowej i zabiegu chirurgicznego (tj. ypT0/is, ypN0 zgodnie z obecnym systemem klasyfikacji AJCC) – analiza po leczeniu neoadjuwantowym – wyniki etapu nieuwzględnianego w raporcie

Drugorzędowe punkty końcowe:

- tpCR w ocenie lokalnej
- EFS – def. jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby przed operacją (wg kryteriów RECIST v 1.1, z wyłączeniem choroby *in situ* po stronie przeciwległej), nawrotu choroby po operacji (miejscowy, regionalny, odległy lub po stronie przeciwległej, drugi pierwotny rak inny niż piersi) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- DFS – def. jako czas od operacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby po operacji (lokalnego, regionalnego, odległego lub przeciwstronnego, drugiego pierwotnego nowotworu innego niż rak piersi) lub zgonu z dowolnej przyczyny
- OS – przeżycie całkowite – def. jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
- bezpieczeństwo

Punkty końcowe**Interwencja i komparatory**

- pertuzumab – produkt Perjeta; dożylnie (IV); dawka nasycająca 840 mg, następnie dawka podtrzymująca 420 mg
- trastuzumab – produkt Herceptin; dożylnie (IV); dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.
- CTH (chemioterapia): docetaksel – dożylnie (IV); dawka 75 mg/m² pc.

Randomizacja: 2:1**Terapia neoadjuwantowa: 4 cykle****P+T+CTH**

- Pertuzumab (P) – produkt Perjeta, IV, dawka nasycająca 840 mg (*loading dose*), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w
- Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w
- Docetaksel, IV, dawka 75 mg/m² pc. q3w

PBO+T+CTH

- Placebo (PBO) q3w, IV
- Trastuzumab (T) – produkt Herceptin, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w
- Docetaksel, dawka 75 mg/m² pc. q3w

Operacja**Terapia adjuwantowa: CTH, 3 cykle (cykle 5-7) (standardowy schemat chemioterapii)**

- **FEC:** fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid, IV, q3w
- **FEC:** fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid, IV, q3w
 - 5-fluorouracyl, dawka 500-600 mg/m² pc.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

- Epirubicyna, dawka 90-120 mg/m² pc.
- Cyklofosfamid, dawka 500-600 mg/m² pc.

Terapia adjuwantowa: anty-HER2, 13 cykli

- Pertuzumab (P), IV, dawka nasycająca 840 mg (*loading dose*), następnie dawka podtrzymująca 420 mg q3w
- Trastuzumab (T), IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc. q3w
- Placebo (PBO) q3w, IV
- Trastuzumab (T), IV, dawka nasycająca 8 mg/kg mc., następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. q3w
- do wystąpienia nawrotu choroby w ocenie lekarza lub nieakceptowalnej toksyczności, 1 roku
- u pacjentów z ER+ i/lub PgR+ leczenie hormonalne rozpoczynano na końcu chemioterapii FEC; zaplanowano ≥5 lat leczenia
- radioterapia stosowana przy klinicznym wskazaniu na końcu chemioterapii FEC

Obserwacja po zakończeniu leczenia (FU)

Ekspozycja na leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe

Ekspozycja na leczenie		Etap leczenia neoadjuwantowego		Etap leczenia adjuwantowego	
		P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110	P+T+CTH, N=208	PBO+T+CTH, N=103
Pertuzumab/placebo				dla N=204	dla N=99
Czas leczenia [tyg.]	Średnia (SD)	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)	38,9 (2,4)	37,8 (6,2)
	Mediana (zakres)	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)	39,0 (15-43)	39,0 (3-42)
Liczba cykli	Średnia (SD)	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)	12,9 (0,8)	12,6 (2,0)
	Mediana (zakres)	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)	13,0 (5-13)	13,0 (1-13)
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	1-12 8 (3,8%)	5 (4,9%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	13 196 (94,2%)	94 (91,3%)
	3	0	1 (0,9%)	>13 0	0
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)		
Skumulowana dawka [mg]	Średnia (SD)	2082,7 (16,9)	2084,9 (96,6)	5828,5 (320,1)	5693,3 (857,4)
	Mediana (zakres)	2100,0 (840-2520)	2100,0 (1260-2100)	5880,0 (2520-6300)	5880,0 (840-6300)
Liczba modyfikacji wlewu	0	211 (96,8%)	110 (100%)	202 (97,1%)	99 (96,1%)
	1	7 (3,2%)	0	2 (1,0%)	0
	2			0	0
	>2			0	0
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	0	212 (97,2%)	110 (100%)	202 (97,1%)	99 (96,1%)
	1	6 (2,8%)	0	2 (1,0%)	0
	2			0	0
	>2			0	0
Trastuzumab				dla N=204	dla N=99

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje Shao 2020, Huang 2024)

Czas leczenia [tyg.]	Średnia (SD)	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)	38,9 (2,4)		37,8 (6,2)				
	Mediana (zakres)	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)	39,0 (15-43)		39,0 (3-42)				
Liczba cykli	Średnia (SD)	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)	12,9 (0,8)		12,6 (2,0)				
	Mediana (zakres)	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)	13,0 (5-13)		13,0 (1-13)				
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	1-12	6 (2,9%)	5 (4,9%)				
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	13	198 (95,2%)	94 (91,3%)				
	3	0	1 (0,9%)	>13	0	0				
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)							
Skumulowana dawka [mg]	Średnia (SD)	1577,2 (316,6)	1546,1 (258,6)	4847,8 (929,2)		4601,8 (1049,4)				
	Mediana (zakres)	1534,0 (456-2694)	1526,2 (910-2450)	4720,0 (2016-7920)		4720,0 (382-6720)				
Liczba modyfikacji wlewu	0	212 (97,2%)	109 (99,1%)	0	196 (94,2%)	98 (95,1%)				
	1	6 (2,8%)	1 (0,9%)	1	8 (3,8%)	1 (1,0%)				
				2	0	0				
				>2	0	0				
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	0	212 (97,2%)	109 (99,1%)	0	199 (95,7%)	98 (95,1%)				
	1	6 (2,8%)	1 (0,9%)	1	5 (2,4%)	1 (1,0%)				
				2	0	0				
				>2	0	0				
CTH				5-FU		EPI	CYC	5-FU	EPI	CYC
				dla N=198	dla N=208	dla N=208	dla N=101	dla N=103	dla N=103	
Czas leczenia [tyg.]	Średnia (SD)	12,0 (1,2)	12,0 (0,7)	8,8 (1,4)	9,1 (0,8)	9,1 (0,8)	8,9 (1,3)	9,1 (0,8)	9,1 (0,8)	
	Mediana (zakres)	12,0 (3-16)	12,0 (6-14)	9,0 (3-13)	9,0 (3-13)	9,0 (3-13)	9,0 (3-11)	9,0 (3-11)	9,0 (3-11)	
Liczba cykli	Średnia (SD)	3,9 (0,4)	4,0 (0,2)	2,9 (0,4)	3,0 (0,2)	3,0 (0,2)	2,9 (0,4)	3,0 (0,2)	3,0 (0,2)	
	Mediana (zakres)	4,0 (1-4)	4,0 (2-4)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	3,0 (1-3)	
Liczba cykli	1	3 (1,4%)	0	1	7 (3,4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	4 (3,9%)	1 (1,0%)	
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2	9 (4,3%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)	3 (2,9%)	1 (1,0%)	
	3	0	1 (0,9%)	3	182 (87,5%)	205 (98,6%)	205 (98,6%)	94 (91,3%)	101 (98,1%)	
	4	214 (98,2%)	108 (98,2%)	>3	0	0	0	0	0	
Skumulowana dawka [mg]	Średnia (SD)	479,2 (63,4)	476,1 (47,0)	2388,6 (454,9)	447,5 (53,5)	2522,1 (343,6)	2,384,7 (433,2)	438,8 (52,2)	2482,9 (328,1)	
	Mediana (zakres)	480,0 (116-612)	476,0 (258-626)	2400,0 (612-3564)	450,0 (110-603)	2475,0 (612-3600)	2400,0 (850-3150)	442,0 (170-564)	2475,0 (850-3150)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

	0	207 (95,0%)	109 (99,1%)	0	176 (84,6%)	182 (87,5%)	171 (82,2%)	96 (93,2%)	92 (89,3%)	92 (89,3%)
Liczba modyfikacji wlewu	1	10 (4,6%)	0	1	21 (10,1%)	23 (11,1%)	35 (16,8%)	2 (1,9%)	8 (7,8%)	5 (4,9%)
	2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2	1 (0,5%)	3 (1,4%)	2 (1,0%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)	5 (4,9%)
	>2				0	0	0	1 (1,0%)	0	1 (1,0%)
	0	210 (96,3%)	109 (99,1%)	0	182 (87,5%)	189 (90,9%)	191 (91,8%)	98 (95,1%)	95 (92,2%)	98 (95,1%)
Liczba modyfikacji wlewu z powodu AEs	1	8 (3,7%)	0	1	15 (7,2%)	17 (8,2%)	16 (7,7%)	3 (2,9%)	7 (6,8%)	5 (4,9%)
	2	0	1 (0,9%)	2	1 (0,5%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0	1 (1,0%)	0
	>2				0	0	0	0	0	0

Populacja

Kryteria włączenia	- Podpisany formularz świadomej zgody - Wiek ≥ 18 lat - Wczesny rak piersi spełniający następujące kryteria: - Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi o rozmiarze guza pierwotnego >2 cm (według standardowej lokalnej techniki oceny) - Stadium w momencie zgłoszenia: wczesne stadium (T2-3, N0-1, M0) lub miejscowo zaawansowane (T2-3, N2 lub N3, M0; T4, dowolne N, M0) - HER2-dodatni rak piersi potwierdzony przez wyznaczone przez sponsora laboratorium centralne, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) w $>10\%$ komórek immunoreaktywnych lub amplifikacja genu HER2 (stosunek sygnałów genu HER2 do sygnałów centromeru 17 $\geq 2,0$) w badaniu hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) - Znany status receptorów hormonalnych (receptor estrogenowy [ER] i receptor progesteronowy [PgR]) - Stan sprawności według skali ECOG ≤ 1 - Ukończenie wszystkich niezbędnych podstawowych badań laboratoryjnych i radiologicznych przed randomizacją - LVEF $\geq 55\%$ w badaniu ECHO lub MUGA - W przypadku kobiet, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki) lub nie są bezpłodne chirurgicznie: zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie jednej wysoce skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji (lub dwóch skutecznych metod niehormonalnych) w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku - W przypadku mężczyzn: zgoda na stosowanie rzetelnych i skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku - Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza
Kryteria wykluczenia	- Rak piersi przerzutowy (stadium IV) - Zapalny rak piersi - Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub radioterapia z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego - Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka płaskonabłonkowego lub podstawonabłonkowego skóry - Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe w innym badaniu klinicznym, w tym hormonoterapia, leczenie bisfosfonianami lub immunoterapia - Poważny zabieg chirurgiczny niezwiązany z rakiem piersi w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub taki, po którym pacjent nie powrócił w pełni do zdrowia - Poważna choroba serca lub stan medyczny, w tym między innymi: - Udokumentowana w wywiadzie niewydolność serca lub dysfunkcja skurczowa (LVEF $< 50\%$) - Niekontrolowana arytmia wysokiego ryzyka (np. tachykardia przedsionkowa > 100 uderzeń/min w spoczynku, istotna arytmia komorowa lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

- Dławica piersiowa wymagająca leczenia farmakologicznego
- Klinicznie istotna choroba zastawkowa serca
- Cechy zawału pełnościennego w EKG
- Żle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >180 mmHg i/lub rozkurczowe >100 mmHg)
- Inne współistniejące poważne choroby, które mogą zakłócać planowane leczenie, w tym ciężkie schorzenia płuc
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych bezpośrednio przed randomizacją
 - Całkowita bilirubina >1,5 ×GGN lub w przypadku znanego zespołu Gilberta całkowita bilirubina >2 ×GGN
 - AST i/lub ALT >1,25 ×GGN
 - ALP >2,5 ×GGN
 - Kreatynina w surowicy >1,5 ×GGN
 - Białe krwinki <2500 komórek/ μ l
 - Neutrofile <1500 komórek/ μ l
 - Płytki krwi <100000 komórek/ μ l
- Nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych, którykolwiek ze składników lub substancji pomocniczych tych leków lub alkohol benzylowy
- Ciąża lub laktacja

Charakterystyka populacji		P+T+CTH, N=219	PBO+T+CTH, N=110
Wiek [lata]	mediana (zakres)	49 (24–72)	49 (27–70)
Grupa wiekowa	<40 lat	40 (18,3%)	18 (16,4%)
	40-49 lat	75 (34,2%)	40 (36,4%)
	50-64 lat	96 (43,8%)	44 (40,0%)
	≥65 lat	8 (3,7%)	8 (7,3%)
Rasa	Azjatycka	219 (100%)	110 (100%)
Region	Chiny kontynentalne	175 (79,9%)	86 (78,2%)
	Tajwan	18 (8,2%)	13 (11,8%)
	Inne	26 (11,9%)	11 (10,0%)
Status ECOG	0	198 (90,4%)	97 (88,2%)
	1	21 (9,6%)	13 (11,8%)
Status receptorów hormonalnych	ER i PgR-	105 (47,9%)	54 (49,1%)
	ER i/lub PgR +	114 (52,1%)	56 (50,9%)
Status menopauzalny	przed menopauzą	132 (60,3%)	65 (59,1%)
	po menopauzie	87 (39,7%)	45 (40,9%)
Stadium choroby	Wczesny	152 (69,4%)	77 (70,0%)
	Miejscowo zaawansowany	67 (30,6%)	33 (30,0%)
Stopień zaawansowania guza	T2	155 (70,8%)	71 (64,5%)
	T3	45 (20,5%)	29 (26,4%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

	T4	19 (8,7%)	10 (9,1%)
Status węzłów chłonnych	Dodatni (N+)	160 (73,1%)	89 (80,9%)
	Ujemny (N-)	59 (26,9%)	21 (19,1%)
Podtyp histologiczny	Przewodowy	203 (92,7%)	103 (93,6%)
	Zrądkowy	4 (1,8%)	1 (0,9%)
	Zaskórnikowy	0	1 (0,9%)
	Inny/zaskórnikowy	15 (6,8%)	8 (7,3%)
Wynik IHC HER2	1+	2 (0,9%)	0
	2+	65 (29,7%)	22 (20,0%)
	3+	152 (69,4%)	88 (80,0%)
Operacja piersi	Operacja oszczędzająca piersi	57 (26,0%)	35 (31,8%)
	Mastektomia	148 (67,6%)	70 (63,6%)
	Inne	5 (2,3%)	0
Operacja węzłów chłonnych pachowych	Biopsja węzła wartowiczego	34 (15,5%)	17 (15,5%)
	Wycięcie węzłów chłonnych pachowych	171 (78,1%)	88 (80,0%)
	Inne	5 (2,3%)	0
Leczenie adjuwantowe FEC	Tak	208 (95,0%)	103 (93,6%)
Leczenie adjuwantowe anty-HER2	Tak	204 (93,2%)	99 (90,0%)
Radioterapia	Tak	154 (70,3%)	79 (71,8%)

Wyjściowe różnice między grupami

Dane demograficzne i charakterystyka choroby były ogółem dobrze zbalansowane na początku badania.

Przeptyw chorych	P+T+CTH	PBO+T+CTH
Skryning		383
– Niespełnienie kryteriów włączenia		54
		329
Randomizacja	219 (100%)	110 (100%)
– Niespełnienie kryteriów włączenia	1 (0,5%)	
Otrzymanie leczenia neoadjuwantowego	218 (99,5%)	110 (100,0%)
Zakończenie leczenia neoadjuwantowego	4 (1,8%)	2 (1,8%)
– Decyzja pacjenta	2 (0,9%)	1 (0,9%)
– Zgon	1 (0,5%)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

– AEs	1 (0,5%)	
– Progresja		1 (0,9%)
Ukończenie leczenia neoadjuwantowego	214 (97,7%)	108 (98,2%)
Brak operacji	4 (1,8%)	3 (2,7%)
– Progresja	2 (0,9%)	1 (0,9%)
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	1 (0,9%)
– Decyzja lekarza	1 (0,5%)	1 (0,9%)
Operacja i prawidłowa ocena ttpCR	210 (95,9%)	105 (95,5%)
Zakończenie badania		
– Decyzja lekarza	1 (0,5%)	
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	1 (0,9%)
– Progresja		1 (0,9%)
Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego CTH	204 (93,2%)	103 (93,6%)
Zakończenie CTH		
– Decyzja pacjenta	4 (1,8%)	3 (2,7%)
– Nawrót choroby		1 (0,9%)
Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego anty-HER2	204 (93,2%)	99 (90,0%)
Zakończenie anty-HER2		(0,0%)
– Cięża	1 (0,5%)	(0,0%)
– Decyzja pacjenta	1 (0,5%)	(0,0%)
– Nawrót choroby	4 (1,8%)	4 (3,6%)
– Decyzja lekarza		1 (0,9%)
Ukończenie leczenia adjuwantowego anty-HER2	198 (90,4%)	94 (85,5%)
Rozpoczęcie okresu obserwacji po ukończeniu leczenia	208 (95,0%)	104 (94,5%)
Osoby pozostające przy życiu w trakcie FU	175 (79,9%)	82 (74,5%)
Zakończenie badania	33 (15,1%)	22 (20,0%)
– Zgon	11 (5,0%)	11 (10,0%)
– Utrata z obserwacji	9 (4,1%)	4 (3,6%)
– Decyzja pacjenta	13 (5,9%)	3 (2,7%)
– Brak compliance		1 (0,9%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

– inne		3 (2,7%)
Analiza skuteczności leczenia adjuwantowego	219 (100,0%)	110 (100,0%)
– wyniki w podgrupie cN+	160 (73,1%)	88 (80,0%)
Analiza bezpieczeństwa	218 (99,5%)	110 (100,0%)

Wyniki

Analiza skuteczności – ocena leczenia adjuwantowego

	P+T+CTH	PBO+T+CTH	Porównanie między grupami (95% CI)
EFS, pop. ITT	32 (14,6%), N=219	27 (24,5%), N=110	HR = 0,53 (0,32; 0,89)
3-letnie EFS	88,9%	79,7%	Różnica = 9,2% (0,29; 18,1), p = 0,43
5-letnie EFS	84,8%	73,7%	Różnica = 11,1% (1,2; 21,0), p = 0,027
EFS, pop. z cN+ (N=248)	29/160; mediana nie osiągnięta	25/88; mediana nie osiągnięta	HR = 0,57 (0,33; 0,97)
DFS, pop. po operacji	29 (13,8%), N=210	25 (23,8%), N=105	HR = 0,52 (0,30; 0,88)
3-letnie DFS	90,1%	81,1%	Różnica = 9,0% (0,30; 17,7), p = 0,043
5-letnie DFS	86,0%	75,0%	Różnica = 11,0% (1,2; 20,7), p = 0,028
DFS, pop. z cN+ (N=236)	26/152; mediana nie osiągnięta	23/84; mediana nie osiągnięta	HR = 0,55 (0,31; 0,98)
OS, pop. ITT	12 (5,5%), N=219	11 (10,0%), N=110	HR = 0,53 (0,23; 1,19)
3-letnie OS	97,0%	91,0%	Różnica = 6,0% (0,08; 12,1), p = 0,0526
5-letnie OS	93,9%	90,0%	Różnica = 3,9% (2,9; 10,7), p = 0,262

Analiza bezpieczeństwa – ocena w całym okresie 5 lat obserwacji

AEs	P+T+CTH, N=218	PBO+T+CTH, N=110
AEs ogółem	218 (100%)	109 (99,1%)
<u>Najczęstsze AEs</u>		
Neutropenia	154 (70,6%)	73 (66,4%)
Leukopenia	135 (61,9%)	67 (60,9%)
Łysienie	115 (52,8%)	56 (50,9%)
Mdłości	84 (38,5%)	40 (36,4%)
Niedokrwistość	75 (34,4%)	37 (33,6%)
Biegunka	89 (40,8%)	19 (17,3%)
Zwiększona aktywność ALT	64 (29,4%)	41 (37,3%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

Zwiększona aktywność AST	54 (24,8%)	34 (30,9%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (26,6%)	14 (12,7%)
Zmniejszony apetyt	40 (18,3%)	13 (11,8%)
<u>AEs ≥ 3 stopnia</u>	154 (70,6%)	75 (68,2%)
W trakcie etapu FEC	100 (48,1%)	45 (43,7%)
W trakcie etapu leczenia adjuwantowego anty-HER2	23 (11,3%)	13 (13,1%)
Neutropenia	129 (59,2%)	61 (55,5%)
Leukopenia	75 (34,4%)	38 (34,5%)
Gorączka neutropeniczna	11 (5,0%)	4 (3,6%)
Niedokrwistość	9 (4,1%)	5 (4,5%)
Trombocytopenia	7 (3,2%)	1 (0,9%)
Nieregularne miesiączki	8 (3,7%)	0
<u>SAEs</u>	37 (17,0%)	15 (13,6%)
Gorączka neutropeniczna	9 (4,1%)	3 (2,7%)
Zapalenie płuc	4 (1,8%)	1 (0,9%)
Mielosupresja	3 (1,4%)	0
AEs 5 stopnia (zgon) ¹	2 (0,9%)	2 (1,8%)
AEs skutkujące zakończeniem leczenia	2 (0,9%)	0
AEs skutkujące modyfikacją leczenia	41 (18,8%)	17 (15,5%)
AESI	0	0
Pierwotne zdarzenia sercowe (niewydolność serca [klasyfikacja czynnościowa NYHA III lub IV] i znaczny spadek LVEF ²)	0	0
Zdarzenia związane ze znacznym spadkiem LVEF ²	2 (0,9%)	2 (1,8%)
Wtórne zdarzenia sercowe	0	0

1 – Zgony spowodowane działaniem niepożądanym wystąpiły u dwóch pacjentów (samobójstwo w okresie neoadjuwantowym i zapalenie płuc w okresie obserwacji bez leczenia) w grupie otrzymującej pertuzumab oraz u dwóch pacjentów (nagły zgon w okresie obserwacji bez leczenia) w grupie placebo;

2 – Istotny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) definiuje się jako bezwzględny spadek o ≥ 10 punktów poniżej pomiaru wyjściowego i do LVEF $< 50\%$

Uwagi

- Ramy czasowe badania: 14.03.2014 – 13.03.2017
- Randomizacja: 2:1 do grup P+T+CTH i PBO+T+CTH, komputerowa, bloki permutacyjne, za pomocą interaktywnego systemu głosowego/internetowego IxRS, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: stadium choroby (wczesne stadium raka piersi vs miejscowo zaawansowany rak piersi), status receptorów hormonalnych (receptory dodatnie [ER i/lub PgR dodatnie] vs receptory ujemne [zarówno ER, jak i PgR ujemne])
- Zaślepienie: podwójne; pacjenci, badacze (lekarze), personel oceniający wyniki nie wiedzieli, który pacjent otrzymuje pertuzumab, a który placebo; Leki (pertuzumab i placebo) były dostarczane w identycznych opakowaniach, aby uniemożliwić ich rozróżnienie wizualne; Kod randomizacyjny mógł zostać złamany przez badacza tylko w sytuacjach wyjątkowych (np. zagrożenie życia pacjenta), gdy wiedza o otrzymywanym leku była niezbędna do podjęcia decyzji medycznych; System IxRS

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

PEONY (NCT02586025; publikacje *Shao 2020, Huang 2024*)

nie tylko losował pacjenta do grupy, ale także przypisywał konkretne numery zestawów leków (kit numbers), które miały być podane danemu pacjentowi podczas każdej wizyty, co pozwalało na zachowanie ciągłości leczenia bez ujawniania jego składu

17.9.3 BERENICE

Tabela 212. Charakterystyka badania *BERENICE*.

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: <i>Dang 2022, Swain 2018</i> ; doniesienia konferencyjne: <i>Dang 2021</i> dane z rejestrów badań klinicznych: <i>NCT02132949</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji, 2-kohortowe (2 równoległe kohorty)		
Zaślepienie	Nie		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	75 ośrodków (12 krajów, w tym w Polska)	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	- Analiza główna (DCO: 03.03.2016; <i>Swain 2018</i>): mediana FU (IQR): kohorta A (ddAC→PXL+P+T): 14,5 (13,9; 15,5) mies., kohorta B (FEC→DXL+P+T): 15,1 (14,5; 15,8) mies. [data odcięcia w dniu leczenia chirurgicznego ostatniej pacjentki, wyniki wyłącznie z etapu przedoperacyjnego] - Analiza po zakończeniu leczenia adjuwantowego przez wszystkie pacjentki (DCO: 07.01.2017 r.; <i>Dang 2022</i>): mediana FU: bd. - Analiza końcowa (DCO: 25.08.2020 r.; <i>Dang 2022</i>): mediana FU (95% CI): 64,5 (64,1; 64,9) mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono formalnego szacowania liczebności próby (brak założeń dotyczących mocy badania, brak hipotez statystycznych)		
Analiza statystyczna	- Przedstawiono wyłącznie statystyki opisowe (brak hipotez statystycznych) - I-rzędowym celem badania było wykazanie bezpieczeństwa kardiologicznego ocenianej interwencji w trakcie leczenia neoadjuwantowego, przy oczekiwanej częstości niewydolności serca klasy NYHA III/IV <3% i zdarzeń zmniejszenia LVEF ≤6% (do których odnoszono granice dokładnych 95% CI oszacowanych metodą Cloppera-Pearsona) - Punkty końcowe skuteczności typu czas-do-zdarzenia analizowano metodą Kaplana-Meiera		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - Bezpieczeństwo kardiologiczne (z ang. <i>cardiac safety</i>) – występowanie niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV oraz zmniejszenia wartości LVEF o ≥10 p.p. względem wartości wyjściowej do <50% (w badaniu ECHO lub MUGA) w okresie leczenia neoadjuwantowego [do analizy własnej nie ekstrahowano wyników odnoszących się wyłącznie do leczenia neoadjuwantowego] - Zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. <i>adverse events</i>), występujące w trakcie trwania badania – ocena stopnia nasilenia wg kryteriów NCI-CTCAE v 4.0 (z ang. <i>National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) Drugorzędowe punkty końcowe: - AEs występujące w trakcie leczenia neoadjuwantowego – częstość występowania AEs, poważne (z ang. <i>serious</i>) AEs, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, AEs prowadzące do przerwania leczenia P+T [do analizy własnej nie ekstrahowano wyników odnoszących się wyłącznie do leczenia neoadjuwantowego] - Bezpieczeństwo kardiologiczne w trakcie leczenia adjuwantowego i TFFU - Skuteczność:		

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: *Dang 2022, Swain 2018*; doniesienia konferencyjne: *Dang 2021 dane z rejestrów badań klinicznych: NCT02132949*)

- o Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR; z ang. total pathologic Complete Response) – całkowita odpowiedź patologiczna w ocenie patologicznej materiału operacyjnego po leczeniu neoadjuwantowym (ypT0/is ypN0); eksploracyjnie oceniano także odpowiedź patologiczną wg wariantowych definicji i sposobów oceny [wynik nie ekstrahowany do analizy własnej – dotyczy wyłącznie leczenia neoadjuwantowego]
- o Odpowiedź kliniczna – odpowiedź guza na leczenie oceniana w trakcie leczenia neoadjuwantowego [wynik nie ekstrahowany do analizy własnej – dotyczy wyłącznie leczenia neoadjuwantowego]
- o Przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś (BCS; z ang. Breast Conserving Surgery) – częstość zabiegów BCS (zamiast pełnej mastektomii) [wynik nie ekstrahowany do analizy własnej – dotyczy wyłącznie leczenia neoadjuwantowego]
- o Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS; z ang. Event-Free Survival) – czas od włączenia do badania do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub wznowy (z wykluczeniem raka *in situ* po tej samej stronie i po stronie przeciwległej oraz pierwotnego raka innego niż rak piersi) lub zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek wycofanych z badania bez udokumentowanej progresji lub wznowy (w przypadku których badania monitorujące zostały udokumentowane) były ucinane w dniu ostatniej oceny, w którym znany był status wolny od choroby; obserwacje pacjentek bez oceny guza po rozpoczęciu leczenia w badaniu ucinano w pierwszym dniu po włączeniu do badania.
- o Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS; z ang. Invasive Disease-Free Survival) – czas od pierwszego dnia wolnego od choroby (tj. dnia leczenia chirurgicznego) do pierwszego wystąpienia postępującej choroby inwazyjnej lub wznowy (z wykluczeniem raka *in situ* po tej samej stronie lub po stronie przeciwległej oraz pierwotnego raka innego niż rak piersi) lub zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek wycofanych z badania bez udokumentowanej progresji lub wznowy (w przypadku których badania monitorujące zostały udokumentowane) były ucinane w dniu ostatniej oceny, w którym znany był status wolny od choroby; pacjentki bez jakichkolwiek danych poza wyjściowymi oraz chore, które nie przeszły leczenia chirurgicznego wykluczano z analizy.
- o Przeżycie całkowite (OS; z ang. Overall Survival) – czas od włączenia do badania do zgonu, bez względu na jego przyczynę. Cenzorowanie: obserwacje pacjentek żyjących lub utraconych z obserwacji ucinano w dniu ostatniej znanej daty udziału w badaniu; obserwacje pacjentek bez jakichkolwiek danych poza wyjściowymi ucinano w pierwszym dniu po włączeniu do badania.

Interwencja i komparatory

Pacjentki kwalifikowano do jednej z dwóch kohort, na podstawie schematu CTH wybranego przez badacza. Kohorty różniły się wyłącznie schematem CTH zastosowanym w fazie leczenia neoadjuwantowego:

- **Kohorta A (ddAC→PXL+P+T)** – schemat ddAC (q2w) x4 → PXL (qw) x12
 - o doksorubicyna (A): 60 mg/m² IV
 - o cyklofosfamid (C): 600 mg/m² IV
 - o paklitaksel (PXL): 80 mg/m² IV
- **Kohorta B (FEC→DXL+P+T)** – schemat FEC (q3w) x4 → DXL (q3w) x4
 - o fluorouracyl (F): 500 mg/m² IV
 - o epirubicyna (E): 100 mg/m² IV
 - o cyklofosfamid (C): 600 mg/m² IV
 - o docetaksel (DXL): 75 mg/m² – 100 mg/m² IV

Leczenie wspólne dla obu ww. kohort:

- Neoadjuwant: P+T (q3w) x4, w cyklach 5-8 (równolegle z taksanem):
 - o pertuzumab (P): 840 mg (dawka nasycająca) → 420 mg IV (dawka podtrzymująca)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: *Dang 2022, Swain 2018*; doniesienia konferencyjne: *Dang 2021 dane z rejestrów badań klinicznych: NCT02132949*)

- trastuzumab (T): 8 mg/kg (dawka nasycająca) → 6 mg/kg IV (dawka podtrzymująca)
- Leczenie chirurgiczne: po 8 cyklach leczenia przedoperacyjnego, mastektomia lub BCS, zgodnie z rutynową praktyką w ośrodkach
- **Leczenie pooperacyjne (adjuwant): P+T (q3w) x13**, do ukończenia łącznie 17 cykli / 1 roku leczenia anty-HER2
 - pertuzumab (P): 420 mg IV
 - trastuzumab (T): 6 mg/kg IV
 - +/- HT, +/- RTH – odpowiednio do wskazań i miejscowych zaleceń
- Inne terapie: G-CSF – opcjonalnie, zgodnie z miejscowymi zaleceniami
- Postępowanie w przypadku toksyczności:
 - Leczenie prowadzono do ukończenia zaplanowanej liczby cykli, ale mogło zostać wcześniej przerwane w przypadku wystąpienia progresji, wznowy lub nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, braku korzyści dla pacjenta z dalszego udziału w badaniu lub braku współpracy.
 - Modyfikacja dawkowania pertuzumabu lub trastuzumabu nie była dozwolona, ale możliwe było opóźnienie podania leku w celu oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych, np. zdarzeń sercowych lub mielosupresji oraz celem utrzymania synchronizacji z podawaniem CTH
 - Dozwolone były modyfikacje dawkowania chemioterapii (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), modyfikacja dawkowania taksanów była dozwolona w przypadku wystąpienia specyficznych zdarzeń niepożądanych, ale re-eskalacje dawki były zabronione.
- Obserwacja po zakończeniu leczenia (TFFU):
 - TFFU zdefiniowano jako >42 dni po ostatniej dawce leku lub 1 dzień po leczeniu chirurgicznym (w zależności od tego, co nastąpiło później), to dnia zakończenia badania.
 - Wszystkie pacjentki były obserwowane przez około 5 lat od włączenia do badania ostatniej chorej, także w przypadku wczesnego przerwania leczenia.

Populacja

Kryteria włączenia	• Kobiety i mężczyźni z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, jednostronnego, inwazyjnego raka piersi. W przypadku uczestniczek z zapalnym rakiem piersi wymagana możliwość wykonania biopsji gruboigłowej. • Guz pierwotny o średnicy >2 cm lub o średnicy > 5 mm z zajęciem węzłów chłonnych (klinicznie, w badaniu obrazowym lub cytologicznym/histopatologicznym) • Status HER2-dodatni nowotworu zweryfikowany centralnie za pomocą badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji <i>in situ</i> • Dostępność próbki tkanki nowotworowej • Brak wcześniejszego leczenia (w ciągu 5 lat) i biopsji wycinającej / wycięcia guza pierwotnego • Wartość wyjściowa LVEF ≥55% • Stan sprawności wg ECOG ≤1 • ≥4 tygodnie od przebycia poważnego zabiegu chirurgicznego (niezwiązanego z rakiem piersi) i pełny powrót do zdrowia • Zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji (w przypadku chorych w wieku rozrodczym)
Kryteria wykluczenia	• Przerzutowy (stadium IV) lub obustronny rak piersi • Wcześniejsza biopsja wycinająca guza pierwotnego lub całkowite usunięcie guza pierwotnego • Nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie badania (z wyjątkiem raka <i>in situ</i> i podstawnomórkowego/płaskonabłonkowego skóry); chore poddane leczeniu radykalnemu nowotworu > 5 lat wcześniej mogły zostać włączone do badania • Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe – systemowe (w tym chemioterapia, immunoterapia, terapia anty-HER2 lub szczepionki przeciwnowotworowe) lub radioterapia

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: *Dang 2022, Swain 2018*; doniesienia konferencyjne: *Dang 2021 dane z rejestrów badań klinicznych: NCT02132949*)

- Wcześniejsze rozpoznanie przewodowego raka piersi *in situ* (DCIS; z ang. *Ductal Carcinoma In Situ*) lub zrazikowego raka piersi *in situ* (LCIS; z ang. *Lobular Carcinoma In Situ*) jeśli było leczone systemowo lub radioterapią (jeśli rak w tej samej piersi)
- Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, w przypadku stosowania chemoprewencji
- Nieprawidłowa czynność narządów: szpik kostny, nerki, wątroba
- Udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa lub zdarzenie sercowo-naczyniowe w przeszłości
- Duszność spoczynkowa wymagająca przewlekłej tlenoterapii
- Ciężka, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa
- Niekontrolowana cukrzyca lub istotne klinicznie powikłania naczyniowe cukrzycy
- Ciąża lub karmienie piersią
- Leczenie eksperymentalne w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania
- Zakażenie HIV, HBV, HCV
- Trwające, przewlekłe stosowanie kortykosteroidów (> 10 mg metyloprednizolonu lub ekwiwalent; z wyłączeniem steroidów wziewnych)
- Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik terapii

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Obecność receptorów ER i/lub PgR, n (%)	Ocena guza pierwotnego (cecha T), n (%)	Ocena węzłów chłonnych (cecha N), n (%)	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)	
Kohorta A (ddAC→PXL+P+T) N = 199	49,0 (42,0; 59,0)	199 (100%)	(+): 129 (64,8%) (-): 65 (32,7%) bd.: 5 (2,5%)	TX: 0 T0: 1 (0,5) T1: 18 (9,0) T2: 138 (69,3) T3: 33 (16,6) T4: 9 (4,5)	NX: 8 (4,0) N0: 80 (40,2) N1: 92 (46,2) N2: 16 (8,0) N3: 3 (1,5)	BMI ≥30: 55* (27,4%) Nadciśnienie tętnicze: 55* (27,6%)	
Kohorta B (FEC→DXL+P+T) N = 201	49,0 (42,0; 59,0)	200 (99,5%)	(+): 124 (61,7%) (-): 75 (37,3%) bd.: 2 (1,0%)	TX: 1 (0,5) T0: 0 T1: 12 (6,0) T2: 130 (64,7) T3: 45 (22,4) T4: 13 (6,5)	NX: 9 (4,5) N0: 74 (36,8) N1: 98 (48,8) N2: 15 (7,5) N3: 5 (2,5)	BMI ≥30: 35* (17,3%) Nadciśnienie tętnicze: 5* (15,2%)	
Wyjściowe różnice między grupami	* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych W kohorcie ddAC→PXL+P+T wyższe odsetki chorych z otyłością (BMI ≥30) i nadciśnieniem tętniczym; w pozostałym zakresie cechy kliniczne i demograficzne były w obu kohortach zbliżone						
Przepływ chorych	Włączenie do badania	Neoadjuwant		Leczenie chirurgiczne	Adjuwant		TFFU
		rozpoczęcie	ukończenie		rozpoczęcie	ukończenie	rozpoczęcie ukończenie
Kohorta A, n (%*)	199 (100%)	199 (100,0%)	182 (91,5%)	187 (94,0%)	181 (91,0%)	163 (81,9%)	195 (98,0%) 114 (57,3%)
Kohorta B, n (%*)	202 (100%)	198 (98,0%)	189 (93,6%)	194 (96,0%)	190 (94,1%)	176 (87,1%)	195 (96,5%) 147 (72,8%)
Ogółem, n (%*)	401 (100,0%)	397 (99,0%)	371 (92,5%)	381 (95,0%)	371 (92,5%)	339 (84,5%)	390 (97,3%) 261 (65,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności (analiza końcowa, *Dang 2022*)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: *Dang 2022, Swain 2018*; doniesienia konferencyjne: *Dang 2021* dane z rejestrów badań klinicznych: *NCT02132949*)

Punkt końcowy	Populacja	ddAC→PXL+P+T			FEC→DXL+P+T		
		n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Przeżycie bez zdarzenia (95% CI) [%]	Mediana (95% CI) [mies.]
EFS	ITT	bd./199 (bd.)	1 rok: 98,5% (96,8%, 100%) 2 lata: 95,8% (92,9%; 98,7%) 3 lata: 93,6% (90,1%, 97,1%) 4 lata: 92,4% (88,6% ; 96,2%) 5 lat: 90,8% (86,5%; 95,2%)	no.	bd./201 (bd.)	1 rok: 97,5% (95,3, 99,7) 2 lata: 92,9% (89,3%; 96,5%) 3 lata: 90,8% (86,7%; 94,8%) 4 lata: 89,7% (85,5%; 94,0%) 5 lat: 89,2% (84,8%; 93,6%)	no.
	cN+	bd./111 (bd.)	5 lat: 88,6% (82,1%; 95,1%)	no.	bd./118 (bd.)	5 lat: 88,9% (83,2%; 94,6%)	no.
IDFS	ITT	bd./187 (bd.)	1 rok: 98,9% (97,4%; 100%) 2 lata: 95,6% (92,6%; 98,6%) 3 lata: 94,4% (91,1%; 97,8%) 4 lata: 92,6% (88,7%; 96,5%)	no.	bd./194 (bd.)	1 rok: 96,3% (93,7%; 99,0%) 2 lata: 94,3% (90,9%; 97,6%) 3 lata: 91,1% (87,0%; 95,1%) 4 lata: 91,1% (87,0%; 95,1%)	no.
	ITT	bd./199 (bd.)	1 rok: 99,5% (98,5%; 100%) 2 lata: 99,0% (97,5%; 100%) 3 lata: 97,9% (95,8%; 99,9%) 4 lata: 97,9% (95,8%; 99,9%) 5 lat: 96,1% (93,3%; 98,9%)	no.	bd./201 (bd.)	1 rok: 100% (100%; 100%) 2 lata: 97,9% (95,9%; 99,9%) 3 lata: 96,4% (93,7%; 99,0%) 4 lata: 94,8% (91,7%; 97,9%) 5 lat: 93,8% (90,3%; 97,2%)	no.

Analiza bezpieczeństwa (analiza końcowa, *Dang 2022*)

Punkt końcowy	ddAC→PXL+P+T, n/N (%)	FEC→DXL+P+T, n/N (%)
<u>Profil AEs w okresie leczenia adjuwantowego</u>		
≥1 AE	171/181 (94,5%)	171/190 (90,0%)
Całkowita liczba AEs (liczba zdarzeń)	1165	1237
Zgon	0	0
≥1 AE w stopniu ≥3	23/181 (12,7%)	40/190 (21,1%)
≥1 ciężkie (z ang. <i>serious</i>) AE	15/181 (8,3%)	17/190 (8,9%)
≥1 AE o podejrzanym związku z P lub T	105/181 (58,0%)	122/190 (64,2%)
≥1 AE o podejrzanym związku z P	104/181 (57,5%)	120/190 (63,2%)
≥1 AE w trakcie wlewu P lub T	3/181 (1,7%)	1/190 (0,5%)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

BERENICE [NCT02132949] (publikacje pełnotekstowe: *Dang 2022, Swain 2018*; doniesienia konferencyjne: *Dang 2021 dane z rejestrów badań klinicznych: NCT02132949*)

	≥1 AE w trakcie wlewu P	2/181 (1,1%)	1/190 (0,5%)
	<u>Profil AEs w okresie TFFU</u>		
	≥1 AE	3/199 (1,5%)	7/198 (3,5%)
	≥1 AE w stopniu ≥3	2/199 (1,0%)	5/198 (2,5%)
	≥1 ciężkie (z ang. <i>serious</i>) AE	3/199 (1,5%)	7/198 (3,5%)
	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (inny niż rak piersi)	0	6/198 (3,0%)^
	Zgon	7/199 (3,5%)	13/198 (6,6%)
	Zgon z powodu AE	1/199 (0,5%)	0
	Zmniejszenie LVEF (w dowolnym stopniu)	1/199 (0,5%)	1/198 (0,5%)
	Niewydolność serca (w dowolnym stopniu)	0	1/198 (0,5%)
	<u>Bezpieczeństwo kardiologiczne</u>		
Okres leczenia adjuwantowego	Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	0	1/190 (0,5%)
	Niewydolność serca w dowolnej klasie NYHA	0	2/190 (1,1%)
	Zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p., do <50%	14/181 (7,7%)	20/190 (10,5%)
	Zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p., do <50%, potwierdzone	5/181 (2,8%)	6/190 (3,2%)
	≥1 istotny spadek LVEF (potwierdzony lub niepotwierdzony)	9*/181 (5,0%)	14*/190 (7,4%)
TFFU	Zmniejszenie LVEF, w dowolnym stopniu	15/181 (8,3%)	20/190 (10,5%)
	Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	0	1/198 (0,5%)
	Niewydolność serca w dowolnej klasie NYHA	0	1/198 (0,5%)
	Zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p., do <50%	12/199 (6,0%)	7/198 (3,5%)
	Zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p., do <50%, potwierdzone	6/199 (3,0%)	2/198 (1,0%)
Całe badanie	≥1 istotny spadek LVEF (potwierdzony lub niepotwierdzony)	6*/199 (3,0%)	5*/198 (2,5%)
	Niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA	3/199 (1,5%)	2/198 (1,0%)
	Zmniejszenie LVEF o ≥10 p.p., do <50%	27/199 (13,6%)	24/198 (12,1%)

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych

Uwagi

- Ramy czasowe badania: lipiec 2014 r. – sierpień 2015 r.
- Wyniki ekstrahowane do analizy własnej pochodzą z analizy końcowej (opublikowane w artykule pełnotekstowym *Dang 2022*, uzupełnione danymi z doniesienia konferencyjnego *Dang 2021* i rejestru – *NCT02132949*); w pierwszej publikacji *Swain 2018* opisano wyniki wyłącznie etapu leczenia neoadjuwantowego
- Z uwagi na brak kohorty nieeksponowanej na oceniane leczenie (brak komparatora, pertuzumab w obu kohortach) i brak celu porównawczego, jakość badania oceniono w skali NICE dla badań jednoramiennych; z uwagi na brak stwierdzenia o konsekwentnej kwalifikacji pacjentek do badania, w ocenie jakości odjęto 1 punkt
- Pacjentki oceniano pod kątem wznowy w cyklach leczenia: 9., 13., 17. i 21., a także po zakończeniu leczenia.
- Zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie AEs monitorowano w sposób ciągły, zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE w wersji 4.0. Związek przyczynowy zdarzeń niepożądanych z leczeniem badanym był oceniany przez badacza.
- Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) oceniano podczas skriningu (wyjściowo) oraz w ciągu 3 dni przed dniem 1. każdego z następujących cykli leczenia: 5. i 7. (okres neoadjuwantowy) oraz 9., 12., 15. i 18. (okres adjuwantowy), a także po zakończeniu leczenia. Następnie ocenę LVEF przeprowadzano co 6 miesięcy przez 2 lata, a potem corocznie przez kolejne 2 lata po zakończeniu terapii.
- Analiza EFS w podgrupach (w tym wg stanu węzłów chłonnych) była niezaplanowaną analizą eksploracyjną, przeprowadzoną *ad hoc*.

17.9.4 NeoPearl

Tabela 213. Charakterystyka badania NeoPearl.

NeoPearl (publikacja Fabbri 2023)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, z ang. <i>real-world data</i>)		
Zaślepienie	Brak		
Skala NOS	1. ****; 2. **; 3. ***	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	17 (Włochy)	Sponsor	Brak
Okres obserwacji	DCO: 20.09.2022; mediana FU 59,5 mies. (95% CI: 53,2; 65,9)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie wykonywano oszacowania wielkości próby – włączano wszystkie pacjentki spełniające kryteria włączenia w danym okresie.		
Analiza statystyczna	W związku z nierównomiernym rozkładem czynników prognostycznych na niekorzyść grupy z pertuzumabem (istotnie częstsze występowanie zajętych węzłów chłonnych i zaawansowania w stadium III), autorzy wykonali dopasowanie kohort za pomocą PSM (ang. <i>Propensity Score Matching</i>) [1:1, metoda „najbliższego sąsiada”]. Do porównań w zakresie zmiennych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona, natomiast zmienne ciągłe oceniano testem U Manna-Whitneya. Analizy wpływu poszczególnych zmiennych oceniano modelem regresji logistycznej, modelem proporcjonalnego hazardu Coxa oraz estymatorem Kaplana-Meiera z testem log-rank.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - tpCR, zdefiniowana jako brak resztkowego inwazyjnego lub <i>in situ</i> guza w piersi (ypT0/Tis) i węzłach chłonnych pachowych (ypN0) po operacji – punkt nie uwzględniany w raporcie - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), mierzone od dnia resekcji chirurgicznej do nawrotu choroby, wystąpienia przerzutów lub zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji ogólnej Drugorzędowe punkty końcowe: - Bezpieczeństwo, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ocenę kardiotoxyczności		
Interwencja i komparatory			
Etap leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego)			
Czas trwania: 2-8 cykli chemioterapii i terapii celowanej na HER2			
Pertuzumab (P) + Trastuzumab (T) – podwójna blokada HER2 Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna Trastuzumab (T) Chemioterapia (CTH): taksan (docetaksel lub paklitaksel) +/-antracyklina lub karboplatyna			
– Pertuzumab: podawany dożylnie (IV), dawka nasycająca 840 mg, a następnie dawka podtrzymująca 420 mg co 21 dni			
– Trastuzumab: podawany dożylnie (IV) w dawce nasycającej 8 mg/kg mc., a następnie dawka 6 mg/kg mc. co 21 dni (lub w schemacie tygodniowym: 4 mg/kg mc. dawka nasycająca, potem 2 mg/kg mc.).			
Etap chirurgiczny			
- Po zakończeniu zaplanowanej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego (zazwyczaj w ciągu 3-6 tygodni od ostatniej dawki) - Zakres operacji zależał od odpowiedzi klinicznej na leczenie przedoperacyjne: - Mastektomia: Wykonywana, gdy mimo leczenia systemowego nie udało się uzyskać warunków do oszczędzenia piersi,			

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

NeoPearl (publikacja *Fabbri 2023*)

- Operacja oszczędzająca (BCS): Wykonywana, gdy odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe pozwoliła na bezpieczną resekcję guza z marginesem przy zachowaniu piersi.
- Ocena patomorfologiczna: ocena preparatu pooperacyjnego celem stwierdzenia tpCR, def. jako brak żywych komórek nowotworowych w piersi i węzłach chłonnych (ypT0/Tis ypN0).

Etap leczenia adjuwantowego (pooperacyjnego)

- Kontynuacja wcześniejszej terapii anty-HER2

Czas trwania: łącznie do 1 roku (około 18 cykli łącznie z etapem przedoperacyjnym)

- **Pertuzumab + Trastuzumab +/-CTH (antracyklina)** • **Trastuzumab +/-CTH (antracyklina)**
- Intensyfikacja terapii: Od marca 2019 r., zgodnie z nowymi wytycznymi, pacjentki, u których nie osiągnięto tpCR (obecna choroba resztkowa w preparacie pooperacyjnym), mogły otrzymać trastuzumab emtanzynę (T-DM1) zamiast standardowej blokady
- Terapie wspomagające:
 - Radioterapia: Stosowana zgodnie z lokalnymi standardami ośrodków (obowiązkowa po operacjach oszczędzających).
 - Hormonoterapia: U pacjentek z dodatnim statusem receptorów steroidowych (ER+ i/lub PgR+) wdrażano leczenie hormonalne (np. tamoksyfen lub inhibitory aromatazy).

Ekspozycja na leczenie

Terapia		P+T+CTH, N=137	T+CTH, N=134	Wartość p	
Czas trwania terapii neoadjuwantowej, mediana (95% CI) [tyg.]		18,5 (17,7; 20,5)	21,3 (20,0; 21,5)	<0,001	
Terapia neoadjuwantowa zawierająca	Antracyklinę	86 (62,8%)	127 (94,8%)	<0,001	
	Karboplatynę	4 (2,9%)	10 (7,5%)	0,091	
	Taksany	Paklitaksel	84 (61,3%)	126 (94,0%)	<0,001
		Docetaksel	53 (38,7%)	8 (6,0%)	
Schemat terapii neoadjuwantowej zawierającej taksany	Co tydzień	36 (26,3%)	98 (73,1%)	<0,001	
	Co 3 tygodnie	101 (73,7%)	36 (26,9%)		
Czas trwania terapii adjuwantowej, mediana (95% CI) [tyg.]		33,5 (31,5; 34,4)	30,7 (30,5; 31,1)	<0,001	
Jakakolwiek terapia adjuwantowa		123 (89,8%)	128 (95,5%)	0,070	
Terapia adjuwantowa zawierająca antracykliny		15 (10,9%)	7 (5,2%)	0,084	
Terapia adjuwantowa zawierająca trastuzumab emtanzynę		9 (6,6%)	3 (2,2%)	0,083	

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek ≥18 lat
- Inwazyjny rak piersi o udokumentowanym histologicznym statusie HER2-dodatnim
- Miejscowo zaawansowana choroba (stadium II lub III, wg kryteriów AJCC 8 edycja) [Ocena stopnia zaawansowania choroby obejmowała obrazowanie piersi metodą rezonansu magnetycznego przed i po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej]
- Otrzymanie ≥2 i max 8 cykli chemioterapii neoadjuwantowej ukierunkowanej na HER2
- Odpowiednia przedoperacyjna ponowna ocena kliniczna przed zakwalifikowaniem do interwencji chirurgicznej piersi
- Udokumentowana wyjściowa oraz polekowa ocena frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego (LVEF)
- Od marca 2019 roku pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

NeoPearl (publikacja Fabbri 2023)

Kryteria
wykluczenia

- Autorzy publikacji nie przedstawili osobnej, formalnej listy kryteriów wykluczenia

Charakterystyka populacji

Parametr		Populacja ogólna			Populacja dopasowana (PSM)		
		P+T+CTH, N=134	T+CTH, N=137	p	P+T+CTH, N=83	T+CTH, N=83	p
Wiek [lata]	Średnia (SD)	51,8 (11,2)	51,9 (12,3)	0,921	50,3 (10,7)	53,8 (13,2)	0,056
	<40 lat	19 (13,9%)	23 (17,2%)	0,454	13 (15,7%)	14 (16,9%)	0,833
Status meno- pauzalny	przed meno- pauzą	62 (45,3%)	72 (53,7%)	0,163	41 (49,4%)	44 (53,0%)	0,641
	po menopau- zie	75 (54,7%)	62 (46,3%)		42 (50,6%)	39 (47,0%)	
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	26,15 (5,28)	24,37 (4,91)	0,231	27,70 (5,50)	22,96 (4,62)	0,649
	>25	69 (50,4%)	72 (53,7%)	0,579	36 (53,4%)	42 (50,6%)	0,351
Skala sprawno- ści ECOG	0	125 (91,2%)	113 (84,3%)	0,082	75 (90,4%)	66 (79,5%)	0,051
	1	12 (8,8%)	21 (15,7%)		8 (9,6%)	17 (20,5%)	
Typ histolo- giczny	przewodowy	132 (96,3%)	128 (95,5%)	0,22	81 (97,6%)	77 (92,8%)	0,147
	zrazikowy	3 (2,2%)	6 (4,5%)		2 (2,4%)	6 (7,2%)	
	inny	2 (1,5%)	–		–	–	
Stadium guza	T1	12 (8,8%)	15 (11,2%)	0,533	7 (8,4%)	11 (13,3%)	0,661
	T2	83 (60,6%)	78 (58,2%)		47 (56,6%)	42 (50,6%)	
	T3	25 (18,2%)	30 (22,4%)		17 (20,5%)	20 (24,1%)	
	T4	17 (12,4%)	11 (8,2%)		12 (14,5%)	10 (12,0%)	
Status węzłów chłonnych	N0	35 (25,5%)	86 (64,2%)	<0,001	35 (42,2%)	35 (42,2%)	1
	N1	72 (52,5%)	37 (27,6%)		37 (44,6%)	37 (44,6%)	
	N2	27 (19,7%)	11 (8,2%)		11 (13,3%)	11 (13,3%)	
	N3	3 (2,2%)	–		–	–	
Grupa zaawan- sowania	II	78 (56,9%)	97 (72,4%)	0,008	47 (56,6%)	47 (56,6%)	1
	III	59 (43,1%)	37 (27,6%)		36 (43,4%)	36 (43,4%)	
Stopień złośli- wości (Gra- ding)	2	36 (26,3%)	35 (26,1%)	0,976	24 (28,9%)	23 (27,7%)	0,863
	3	101 (73,7%)	99 (73,9%)		59 (71,1%)	60 (72,3%)	
Status recep- tora ER	ujemny	61 (44,5%)	47 (35,1%)	0,112	33 (39,8%)	31 (37,3%)	0,750
	dodatni	76 (55,5%)	87 (64,9%)		50 (60,2%)	52 (62,7%)	
Status recep- tora PgR	ujemny	87 (63,5%)	79 (58,9%)	0,442	48 (57,8%)	48 (57,8%)	1
	dodatni	50 (36,5%)	55 (41,1%)		35 (42,2%)	35 (42,2%)	

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

NeoPearl (publikacja <i>Fabbri 2023</i>)							
Ekspresja Ki-67	<20%	12 (8,8%)	6 (4,5%)	0,157	7 (8,4%)	3 (3,6%)	0,192
	≥20%	125 (91,2%)	128 (95,5%)		76 (91,6%)	80 (96,4%)	
Status HER2	3+	103 (75,2%)	103 (76,9%)	0,536	55 (66,3%)	66 (79,5%)	0,055
	2+	34 (24,8%)	31 (23,1%)		28 (33,7%)	17 (20,5%)	
Planowana operacja	oszczędzająca piersi	69 (50,4%)	62 (46,3%)	0,500	40 (48,2%)	31 (37,3%)	0,158
	zmodyfikowana radykalna mastektomia	68 (49,6%)	72 (53,7%)		43 (51,8%)	52 (62,7%)	
Wyjściowe różnice między grupami		Rozkład cech klinicznych i patologicznych był w większości jednorodny w obu kohortach, z wyjątkiem zajętych węzłów chłonnych pachowych i III stopnia zaawansowania choroby, które występowały istotnie częściej w podgrupie P+T+CTH. Chorobę w III stadium zdiagnozowano u 43,1% chorych w ramieniu P+T+CTH w porównaniu do 27,6% w ramieniu T+CTH. Z kolei brak zajęcia węzłów chłonnych (N0) dotyczył 64,2% chorych w grupie kontrolnej (T+CTH), podczas gdy w grupie pertuzumabu (P+T+CTH) było to zaledwie 25,5%.					
Przeptyw chorych	Ramy czasowe badania	Włączenie do badania		Analiza skuteczności		Analiza bezpieczeństwa	
P+T+CTH	Marzec 2014 – kwiecień 2021	137 (51%)		137 (51%)		137 (51%)	
T+CTH		134 (49%)		134 (49%)		134 (49%)	
Wyniki							
Analiza skuteczności							
Analizę skuteczności wykonywano w całej włączonej populacji chorych, które otrzymały leczenie – zgodnie z przydziałem do kohort na etapie leczenia neoadjuwantowego: P+T+CTH i T+CTH.							
Populacja	Punkt końcowy	P+T+CTH		T+CTH		Różnica między grupami	
Ogólna	EFS	N=137 bd.		N=134 bd.		HR = 0,45 (95% CI: 0,21; 0,97)^, p = 0,041‡	
	5-letnie EFS	93,4% (95% CI: 89,1; 97,1)		81,3% (95% CI: 74,6; 88,1)		p = 0,030†	
Dopasowana PSM	EFS	N=83 bd.		N=83 bd.		HR = 0,37 (95% CI: 0,15; 0,93), p = 0,035‡	
	5-letnie EFS	87,4% (76,6; 98,2)		74,1% (64,1; 84,1)		p = 0,038†	
cN+	EFS	N=102 95,1% (91,2; 99,0)		N=48 62,5% (47,9; 77,1)		p ≤ 0,001	
cN+, Dopasowana PSM	EFS	N=48 bd.		N=48 bd.		p = 0,009	
^ w publikacji podano wartość HR dla porównania T+CTH vs P+T+CTH równy 2,22 (95% CI: 1,03; 4,79), na potrzeby niniejszego raportu wynik przeliczono dla porównania w odwrotnym kierunku;							
† analiza jednoczynnikowa;							
‡ analiza wieloczynnikowa.							

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

NeoPearl (publikacja *Fabbri 2023*)

OS. Z uwagi na niską liczbę zdarzeń (zgonów) i wynikającą z niej niską moc statystyczną, analiza przeżycia całkowitego (OS) nie była możliwa do wykonania. Autorzy badania podkreślają potrzebę dłuższego okresu obserwacji w badaniu, podobnie jak w większości badań prowadzonych w warunkach rzeczywistych RWD

Analiza bezpieczeństwa

AEs u ≥5% chorych	P+T+CTH, N=137	T+CTH, N=134	p
Zdarzenia kardiologiczne, dowolnego stopnia	14 (10,2%)	6 (4,4%)	0,070
Zdarzenia kardiologiczne, ≥3 stopnia	5 (3,6%)	2 (1,5%)	0,262
Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	14 (10,2%)	10 (7,5%)	0,424
Niedokrwistość, dowolnego stopnia	39 (28,5%)	53 (39,6%)	0,054
Niedokrwistość ≥3 stopnia	1 (0,7%)	6 (4,5%)	0,051
Neutropenia, dowolnego stopnia	30 (21,9%)	63 (47,0%)	<0,001
Neutropenia ≥3 stopnia	7 (5,1%)	21 (15,7%)	0,004
Gorączka neutropeniczna	2 (1,5%)	4 (3,0%)	0,393
Małopłytkowość, dowolnego stopnia	9 (6,6%)	15 (11,2%)	0,180
Małopłytkowość ≥3 stopnia	1 (0,7%)	2 (1,5%)	0,548
Biegunka, dowolnego stopnia	39 (28,5%)	47 (35,1%)	0,242
Biegunka, ≥3 stopnia	4 (2,9%)	2 (1,5%)	0,424
Inne, dowolnego stopnia	32 (23,3%)	43 (32,1%)	0,108
Inne, ≥ stopnia 3	9 (6,5%)	6 (4,5%)	0,540

Uwagi

- Badanie uzyskało maksymalną ocenę 9 możliwych gwiazdek w skali NOS dla badań kohortowych.
- Zaplanowane w badaniu leczenie obejmowało etap leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem z chemioterapią (T+CTH) z lub bez dodanym pertuzumabem (P), następnie operację, po której kontynuowano leczenie adjuwantowe w postaci anty-HER2 zastosowanego neoadjuwantowo, ale od marca 2019 pacjentki z resztkową chorobą inwazyjną po chemioterapii neoadjuwantowej mogły również otrzymywać trastuzumab emtanzynę (T-DM1) – który nie stanowi ocenianej w niniejszym raporcie interwencji; T-DM1 otrzymało 6,6% vs 2,2% odpowiednio w kohortach P+T+CTH i T+CTH – nie przedstawiono wyników w populacji z wykluczeniem osób stosujących T-DM1.

Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTORE]	Redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu.
[REDAKTORE]	Ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu.
[REDAKTORE]	Wyszukiwanie systematyczne, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań przegląd badań wtórnych, opis wyszukiwania badań pierwotnych, heterogeniczność, opis i analiza wyników badań BERENICE, FeDeriCa i PHranceSCa, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, skróty i piśmiennictwo.
[REDAKTORE]	Wyszukiwanie systematyczne, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis i analiza wyników badania APHINITY, przegląd badań w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia.
[REDAKTORE]	Ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis i analiza wyników badań PEONY i NeoPearl, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia.
[REDAKTORE]	Bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	36
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	37
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	37
Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	38
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (pytania uznane za kluczowe).....	45
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych.....	46
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: badania i publikacje włączone do przeglądu systematycznego.....	58
Tabela 8. Analiza heterogeniczności badań włączonych do przeglądu – zestawienie kluczowych charakterystyk metodyki i schematów leczenia.....	59
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	61
Tabela 10. Publikacje uwzględnione w opisie badania APHINITY.....	62
Tabela 11. Przepływ pacjentek w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	63
Tabela 12. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>AMPLITUDE</i> według narzędzia RoB2.....	64
Tabela 13. Kryteria selekcji chorych do badania APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	67
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji ITT w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	69
Tabela 15. Ocena zgodności metodologii badania APHINITY z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji.....	72
Tabela 16. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu APHINITY; P+T+CTH vs PBO+T+CTH (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	78
Tabela 17. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu APHINITY (<i>von Minckwitz 2017</i>).....	80
Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej, populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.....	81
Tabela 19. Umiejscowienie pierwszego nawrotu choroby inwazyjnej, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.....	84
Tabela 20. Analiza STEPP w obrębie 6-letniego IDFS, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.....	89
Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, definicja uwzględniająca pojawienie się innego niż rak piersi nowotworu pierwotnego), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.....	89
Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby (DFS), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.....	90

Tabela 23. Okres wolny od wznowy (RFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	91
Tabela 24. Okres wolny od raka piersi (BCFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	92
Tabela 25. Okres wolny od wznowy odległej (DRFI), populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	93
Tabela 26. Umieszczenie wznowy odległej, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	94
Tabela 27. Wyniki oceny OS, populacja ITT, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	94
Tabela 28. Średnia wartość oraz zmiana w wyjściowej punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	96
Tabela 29. Odsetek pacjentów z istotnym pogorszeniem (≥ 10 -punktowa redukcja) punktacji ogólnej oceny stanu zdrowia w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	97
Tabela 30. Średnia zmiana w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej funkcjonowania chorych według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	98
Tabela 31. Średnia zmiana w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej objawów według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	100
Tabela 32. Średnia zmiana w wyjściowej punktacji podskali oceniającej trudności finansowe według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	103
Tabela 33. Średnia w wyjściowych punktacjach domen podskali funkcjonowania według kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	103
Tabela 34. Średnia w wyjściowych punktacjach domen podskali dotyczącej objawów według kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	105
Tabela 35. Odsetek pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi w domenach skali EQ-5D-3L, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	107
Tabela 36. Poszczególne kategorie AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	113
Tabela 37. Poszczególne AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	115
Tabela 38. Poszczególne ciężkie AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	120
Tabela 39. Ocena kardiologicznych AEs, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	121
Tabela 40. Średnia zmiana w wyjściowej wartości LVEF do wartości najgorszej, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	124
Tabela 41. Poszczególne AEs w > 3 . stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	125
Tabela 42. Szczegółowe informacje na temat biegunki, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	126
Tabela 43. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem, populacja bezpieczeństwa, P+T+CTH vs PBO+T+CTH, badanie APHINITY.	130

Tabela 44. Charakterystyka metodyki badania PEONY, P+T+CTH vs PBO+T+CTH.	132
Tabela 45. Źródła danych prezentujące wyniki badania PEONY.	133
Tabela 46. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu PEONY.	134
Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniu PEONY.	135
Tabela 48. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu PEONY według narzędzia RoB2.	136
Tabela 49. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania PEONY.	139
Tabela 50. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania PEONY.	141
Tabela 51. Wiarygodność zewnętrzną, badania PEONY.	144
Tabela 52. Opis interwencji stosowanych w badaniu PEONY.	147
Tabela 53. Ekspozycja na leczenie – etap neoadjuwantu i adjuwantu; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Shao 2020, Huang 2024).	153
Tabela 54. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu PEONY.	156
Tabela 55. Analiza EFS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	156
Tabela 56. Analiza DFS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	157
Tabela 57. Analiza OS; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	158
Tabela 58. Zgony – przyczyny; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	159
Tabela 59. Poszczególne kategorie AEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	160
Tabela 60. Najczęstsze zdarzenia niepożądane; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	161
Tabela 61. AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	162
Tabela 62. SAEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	163
Tabela 63. SAEs; P+T+CTH vs PBO+T+CTH; badanie PEONY (Huang 2024).	164
Tabela 64. Charakterystyka metodyki badania BERENICE.	165
Tabela 65. Źródła danych prezentujące wyniki badania BERENICE.	166
Tabela 66. Przepływ chorych w badaniu BERENICE (Dang 2022).	167
Tabela 67. Kryteria selekcji chorych do badania BERENICE.	169
Tabela 68. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne populacji w badaniu BERENICE.	170
Tabela 69. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu BERENICE.	173
Tabela 70. Ekspozycja na leczenie anty-HER2 w badaniu BERENICE (Dang 2022).	174
Tabela 71. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu BERENICE (Dang 2022, NCT02132949).	175
Tabela 72. Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).	176
Tabela 73. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); badanie BERENICE, analiza końcowa (Dang 2022, NCT02132949).	177

Tabela 74. Pierwsza wznowa wg umiejscowienia; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).....	177
Tabela 75. Przeżycie całkowite (OS); badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022, NCT02132949</i>).....	179
Tabela 76. Zgony; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).....	179
Tabela 77. Zdarzenia niepożądane w okresie leczenia adjuwantowego – najważniejsze kategorie; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).	180
Tabela 78. Zdarzenia niepożądane najczęściej zgłaszane w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).....	181
Tabela 79. Zdarzenia niepożądane podlegające monitorowaniu w badaniu, w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).	182
Tabela 80. Wstrzymanie/opóźnienie dawki leku anty-HER2 w okresie leczenia adjuwantowego; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).	184
Tabela 81. Zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji po zakończeniu badania (TFFU); badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022, NCT02132949</i>).	184
Tabela 82. Zdarzenia kardiologiczne; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022, NCT02132949</i>).....	185
Tabela 83. Czas do wystąpienia zdarzeń kardiologicznych; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>). .	187
Tabela 84. Średnia zmiana LVEF względem wartości wyjściowej w kolejnych wizytach; badanie BERENICE, analiza końcowa (<i>Dang 2022</i>).	188
Tabela 85. Charakterystyka metodyki badania NeoPearl; P+T+CTH vs T+CTH.	191
Tabela 86. Źródła danych prezentujące wyniki badania NeoPearl.	191
Tabela 87. Przepływ pacjentów w badania NeoPearl.....	192
Tabela 88. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania NeoPearl.	193
Tabela 89. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania NeoPearl.....	195
Tabela 90. Opis interwencji stosowanych w badaniu NeoPearl.	197
Tabela 91. Ekspozycja na leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe; populacja ogólna; badanie NeoPearl.	199
Tabela 92. EFS; P+T+CTH vs T+CTH; badanie NeoPearl (<i>Fabbri 2023</i>).	200
Tabela 93. Zdarzenia niepożądane (AEs) u $\geq 5\%$ chorych; P+T+CTH vs T+CTH; badanie NeoPearl (<i>Fabbri 2023</i>). .	201
Tabela 94. Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w badaniach klinicznych [^] oraz po wprowadzeniu do obrotu [†] (<i>ChPL Perjeta</i>).	205
Tabela 95. Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych [^] , ^{^^} oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu [†] (<i>ChPL Phesgo</i>).....	214
Tabela 96. Badania w toku oceniające pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w terapii adjuwantowej.	230

Tabela 97. Kryteria PICOS zastosowane w dodatkowym przeglądzie systematycznym badań porównujących terapię pertuzumabem z trastuzumabem realizowaną produktem złożonym (SC-FDC) ze stosowaniem skojarzonym produktów jednoskładnikowych.....	276
Tabela 98. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.....	283
Tabela 99. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa.	285
Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa.	287
Tabela 101. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach FeDeriCa i PHranceSCa przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	289
Tabela 102. Kryteria selekcji chorych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.....	293
Tabela 103. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna prób w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.	295
Tabela 104. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.	299
Tabela 105. Definicja punktów końcowych w badaniach z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej SC-FDC-PT vs IV-P+T.	303
Tabela 106. Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	308
Tabela 107. Odpowiedź kliniczna na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	313
Tabela 108. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja chorych poddanych leczeniu operacyjnemu) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	313
Tabela 109. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	315
Tabela 110. Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].	316
Tabela 111. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].....	317

Tabela 112. Czas do wznowy odległej (DRFI); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O’Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].	318
Tabela 113. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].	319
Tabela 114. Przeżycie całkowite (OS); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja ITT) – analiza długoterminowa (<i>O’Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30, NCT03674112</i>) [adjuwant + obserwacja po zakończeniu leczenia].	319
Tabela 115. Profil farmakokinetyczny (C_{trough} , C_{max} , T_{max} , AUC_{0-21}) pertuzumabu i trastuzumabu w 7 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	320
Tabela 116. Profil farmakokinetyczny (C_{trough}) pertuzumabu i trastuzumabu w 12 cyklu leczenia systemowego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [adjuwant].	323
Tabela 117. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	324
Tabela 118. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [cała terapia].	326
Tabela 119. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza długoterminowa (<i>Jackisch 2024, EU-CTR 2017-004897-32, NCT03493854</i>) [neoadjuwant + adjuwant].	331
Tabela 120. Bezpieczeństwo kardiologiczne SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant], zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [neoadjuwant i adjuwant] i długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [adjuwant i obserwacja po leczeniu].	333
Tabela 121. Średnia zmiana LVEF, do najniższej wartości względem wartości wyjściowej [%]; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	335
Tabela 122. Zdarzenia niepożądane wg konsekwencji dla przebiegu leczenia systemowego; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	335
Tabela 123. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza długoterminowa (<i>EU-CTR 2017-004897-32</i>) [neoadjuwant+adjuwant].	337
Tabela 124. Reakcje związane z podaniem SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant] i długoterminowa (<i>Jackisch 2024</i>) [neoadjuwant + adjuwant].	342
Tabela 125. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	344

Tabela 126. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia żołądka i jelit; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	344
Tabela 127. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	345
Tabela 128. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia układu nerwowego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	346
Tabela 129. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	347
Tabela 130. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia krwi i układu chłonnego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	347
Tabela 131. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): badania diagnostyczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	348
Tabela 132. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	349
Tabela 133. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	350
Tabela 134. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia metabolizmu i odżywiania; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	351
Tabela 135. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia naczyniowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	351
Tabela 136. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia psychiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	352
Tabela 137. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia oka; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	352
Tabela 138. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia układu rozrodczego i piersi; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	353
Tabela 139. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zaburzenia serca; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	353
Tabela 140. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia nerek i dróg moczowych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	354
Tabela 141. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–5): zakażenia i zarażenia pasożytnicze; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	354
Tabela 142. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	355

Tabela 143. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia układu immunologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	355
Tabela 144. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	356
Tabela 145. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): zaburzenia endokrynologiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	356
Tabela 146. Poważne zdarzenia niepożądane (st. 3–4 [^]): procedury medyczne i chirurgiczne; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	357
Tabela 147. Najczęściej występujące ($\geq 10\%$ w ≥ 1 z grup) zdarzenia niepożądane w 1 lub 2 stopniu nasilenia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	357
Tabela 148. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych w podgrupach wg kwartyli masy ciała; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja <i>safety</i>) – analiza zaktualizowana (<i>Im 2021</i>) [cała terapia].	361
Tabela 149. Występowanie przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, trastuzumabowi lub rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie i wyniki analizy ich wpływu na farmakokinetykę (<i>C_{trough}</i> w 7 cyklu), skuteczność (tpCR) i bezpieczeństwo (reakcje związane z podaniem); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (odpowiednio populacja <i>per protocol</i> oceny farmakokinetycznej, ITT i <i>safety</i>) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].	364
Tabela 150. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021a</i>) [adjuwant].	366
Tabela 151. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; 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 2021a</i>) [adjuwant].	370
Tabela 152. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].	373
Tabela 153. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (<i>O'Shaughnessy 2025, EU-CTR 2018-002153-30</i>) [adjuwant].	375
Tabela 154. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adjuwant].	376
Tabela 155. Dodatkowe punkty końcowe bezpieczeństwa kardiologicznego; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].	377
Tabela 156. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (<i>O'Shaughnessy 2021a</i>) [adjuwant].	377

Tabela 157. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (<i>O’Shaughnessy 2021a</i>) [adjuwant].	378
Tabela 158. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg kategorii MedDRA; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (<i>EU-CTR 2018-002153-30</i>) [adjuwant].	379
Tabela 159. 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-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) – analiza główna (<i>O’Shaughnessy 2021a</i>) [adjuwant].	380
Tabela 160. 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-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza główna (<i>O’Shaughnessy 2021a</i>) [adjuwant].	381
Tabela 161. 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-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) – analiza długoterminowa (<i>EU-CTR 2018-002153-30</i>) [adjuwant].	382
Tabela 162. Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące ($\geq 5\%$) w fazie kontynuacji leczenia; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].	383
Tabela 163. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adjuwant].	384
Tabela 164. Opóźnienie podania leków anty-HER2; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja <i>safety</i> , porównanie grup równoległych w fazie kontynuacji leczenia) [adjuwant].	384
Tabela 165. Droga podania preferowana przez pacjentki – PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	385
Tabela 166. Droga podania preferowana przez pacjentki – wybór formulacji do kontynuacji leczenia oraz spójność z preferencją wskazaną w PPQ (odsetek pacjentek); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	386
Tabela 167. Średnia ocena w domenach kwestionariusza oceny drogi podania przez pacjentki (TASQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adjuwant].	387
Tabela 168. Ocena drogi podania z perspektywy pacjentek (TASQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adjuwant].	388
Tabela 169. Czas trwania leczenia w opinii personelu medycznego (HCPQ); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, faza <i>cross-over</i> , porównanie okresów leczenia) [adjuwant].	392

Tabela 170. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	394
Tabela 171. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące postrzeganego wpływu na postępowanie kliniczne i wydajność procesu leczenia (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	396
Tabela 172. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące komfortu stosowania oraz czaso- i pracochłonności (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	398
Tabela 173. Odsetek profesjonalistów medycznych wg odpowiedzi na pytania dotyczące czaso- i pracochłonności (HCPQ – pokój przygotowywania leków); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	399
Tabela 174. Odsetek profesjonalistów medycznych wg deklarowanej częstości rekomendacji porównywanych terapii pacjentkom (HCPQ – gabinet zabiegowy); SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie PHranceSCa (populacja mITT, ocena po ukończeniu fazy <i>cross-over</i>) [adjuwant].	400
Tabela 175. Charakterystyka badania FeDeriCa.	418
Tabela 176. Charakterystyka badania PHranceSCa.	426
Tabela 177. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: całkowita odpowiedź patologiczna.	434
Tabela 178. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.	436
Tabela 179. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: farmakokinetyka.	439
Tabela 180. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).	441
Tabela 181. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS).	444
Tabela 182. Ocena badania FeDeriCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: przeżycie całkowite (OS). ..	447
Tabela 183. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.	449
Tabela 184. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez pacjentki (PROs).	451
Tabela 185. Ocena badania PHranceSCa przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena drogi podania przez personel medyczny.	454
Tabela 186. Ocena ROB2 badania APHINITY.	464
Tabela 187. Ocena ROB2 badania PEONY.	466
Tabela 188. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: IDFS.	469
Tabela 189. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: zdarzenia kardiologiczne.	471

Tabela 190. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania APHINITY: biegunka.	474
Tabela 191. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania PEONY: EFS.	475
Tabela 192. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania PEONY: DFS.	476
Tabela 193. Wyniki w podgrupach z populacji ITT badania BERENICE: EFS.	477
Tabela 194. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.	478
Tabela 195. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	483
Tabela 196. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	485
Tabela 197. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	485
Tabela 198. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	486
Tabela 199. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	487
Tabela 200. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	487
Tabela 201. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	487
Tabela 202. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	488
Tabela 203. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	488
Tabela 204. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	490
Tabela 205. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	491
Tabela 206. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	493
Tabela 207. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	533
Tabela 208. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	533
Tabela 209. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	533
Tabela 210. Charakterystyka badania APHINITY.	535
Tabela 211. Charakterystyka badania PEONY.	542
Tabela 212. Charakterystyka badania <i>BERENICE</i>	552
Tabela 213. Charakterystyka badania NeoPearl.	558

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	57
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu APHINITY.	66
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PEONY.....	137
Wykres 4. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych do przeglądu uzupełniającego dla postaci SC-FDC.	279
Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu FeDeriCa.	291
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PHranceSCa.	292
Wykres 7. Całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR) na leczenie neoadjuwantowe; SC-FDC-PT vs IV-P+T; badanie FeDeriCa (populacja ITT, cała i podgrupy) – analiza główna (<i>Tan 2021</i>) [neoadjuwant].....	312

Piśmiennictwo

- Alhussein 2021** Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, Dent S, Ellis PM, Dhesy-Thind S, Leong DP. Pertuzumab Cardiotoxicity in Patients With HER2-Positive Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021 Jul 14;3(11):1372-1382. doi: 10.1016/j.cjco.2021.06.019. PMID: 34901806; PMCID: PMC8640623.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Perjeta/
Phesgo 2026** Perjeta® (pertuzumab), Phesgo® (pertuzumab/trastuzumab FDC) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków: AESTIMO S.C., 2026.
- Bines 2020** Bines J, Procter M, Restuccia E, Viale G, Zardavas D, Suter T, Arahmani A, Van Dooren V, Baselga J, Clark E, Eng-Wong J, Gelber RD, Piccart M, Mobus V, de Azambuja E. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020; 20(2):174-181.e3. DOI:10.1016/j.clbc.2019.06.016
- Bines 2021** Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, Fumagalli D, Parlier D, Arahmani A, Baselga J, Viale G, Reaby LL, Frank E, Gelber RD, Piccart M, Jackisch C, Petersen JA. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer* 2021; 125(1):38-47. DOI:10.1038/s41416-021-01323-y
- 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.
- Cameron 2017** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- Chen 2019** Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19(1):973. DOI:10.1186/s12885-019-6132-0
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Ostatnia aktualizacja w dniu 30.10.2025 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 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 28.10.2025 r. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.
- 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.
- Cortes 2023** Cortes, J. ASCO 2023—Oral Abstract Session: 3-Year Invasive Disease-Free Survival (IDFS) of the Strategy-Based, Randomized Phase II PHERGain Trial Evaluating Chemotherapy (CT)

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

De-escalation in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2[+]) Early Breast Cancer (EBC). Dostęp online: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/219848>

Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

Dang 2021

Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero J-M, Colomer R, de la Cruz Merino L, Dadswell K, Verrill M, Eiger D, Sarkar S, de Haas S, Restuccia E, Swain SM. 430 Pertuzumab/trastuzumab in early stage HER2-positive breast cancer: 5-year and final analysis of the BERENICE trial. *Ann Oncol* 2021; 32:S38-S39. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.057

Prezentacja konferencyjna dostępna online: <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/esmo-breast-cancer-2021/ESMO-BC-2021-presentation-dang-pertuzumab-trastuzumab-in-early-stage-HER2-positive-breast-cancer.pdf>

Data ostatniego dostępu: 26.02.2026 r.

Dang 2022

Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero JM, Colomer R, de la Cruz-Merino L, Werner TL, Dadswell K, Verrill M, Eiger D, Sarkar S, de Haas SL, Restuccia E, Swain SM. BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14(11). DOI:10.3390/cancers14112596

de Azambuja 2023

de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, Eiger D, Pondé N, Guillaume S, Parlier D, Lambertini M, Desmet A, Caballero C, Aguila C, Jerusalem G, Walshe JM, Frank E, Bines J, Loibl S, Piccart-Gebhart M, Ewer MS, Dent S, Plummer C, Suter T. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *ESMO Open* 2023; 8(1):100772. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100772

EMA 2026

European Medicines Agency (EMA). Perjeta (pertuzumab). Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>

Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.

EMA 2026a

European Medicines Agency (EMA). Phesgo (pertuzumab/trastuzumab). Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>

Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.

EPAR 2018

European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/366182/2018. Perjeta. Dostęp online: <http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-r>

Data ostatniego dostępu: 19.03.2026 r.

EU-CTR 2010-022902-41

Rekord badania APHINITY w rejestrze EU Clinical Trials Register. Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022902-41>, wersja wyników: v1, opublikowane w dniu 26.11.2025 r.

Data ostatniego dostępu: 19.03.2026 r.

EU-CTR 2017-004897-32

Rekord badania FeDeriCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). 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: 26.02.2026 r.

EU-CTR 2018-002153-30

Rekord badania PHranceSCa w europejskim rejestrze badań klinicznych (*EU Clinical Trials Register*). Dostęp online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002153-30/results>, wersja wyników v3, opublikowane w dniu 30.12.2023 r.

Data ostatniego dostępu: 26.02.2026 r.

EudraVigilance 2026

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Fabbri 2023** Fabbri A, Nelli F, Botticelli A, Giannarelli D, Marrucci E, Fiore C, Virtuoso A, Scagnoli S, Pise-gna S, Alesini D, Sini V, Orlandi A, Fabi A, Piacentini F, Moscetti L, D'Auria G, Gamucci T, Mazzotta M, Pizzuti L, Vici P, Cretella E, Scavina P, La Cesa A, Persano M, Atzori F, Ruggeri EM. Pathologic response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without per-tuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: the NeoPearl nationwide collabora-tive study. *Front Oncol* 2023; 13:1177681. DOI:10.3389/fonc.2023.1177681
- FAERS 2026** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysishttps
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- FDA 2017** U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants regular approval to pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Content current as of: 12/21/2017. Dostęp online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pertuzumab-adjuvant-treatment-her2-positive-breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- FDA Perjeta** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Label: PERJETA, 27.06.2025. Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125409s139lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- FDA Phesgo** U. S. Food and Drug Administration (FDA). Label: PHESGO, 22.11.2024. Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761170s007lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- Gelber 2022** Gelber RD, Wang XV, Cole BF, Cameron D, Cardoso F, Tjan-Heijnen V, Krop I, Loi S, Salgado R, Kiermaier A, Frank E, Fumagalli D, Caballero C, de Azambuja E, Procter M, Clark E, Restuc-cia E, Heeson S, Bines J, Loibl S, Piccart-Gebhart M. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for pa-tients with early HER2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4-11) trial. *Eur J Cancer* 2022; 166:219-228. DOI:10.1016/j.ejca.2022.01.031
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska 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. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.
- Giffoni de Mello Morais Mata 2023** Giffoni de Mello Morais Mata D, Chehade R, Hannouf MB, Raphael J, Blanchette P, Al-Humiqani A, Ray M. Appraisal of Systemic Treatment Strategies in Early HER2-Positive Breast Cancer-A Literature Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). DOI:10.3390/can-cers15174336
- Harding 2024** Harding S, Borley A. Switching to a Fixed-dose Combined Pertuzumab and Trastuzumab With Recombinant Human Hyaluronidase Subcutaneous Injection to Treat Human Epider-mal 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). Co-chrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Huang 2024** Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang HC, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Wang H, Lamour F, Song G, Curran M,

Perjeta® (pertuzumab) + trastuzumab
Phesgo® (pertuzumab + trastuzumab)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym)
chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium
z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

- Duan C, Lysbet de Haas S, Restuccia E, Shao Z. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. *Nat Commun* 2024; 15(1):2153. DOI:10.1038/s41467-024-45591-7
- Hudis 2007** Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2127-32. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523. PMID: 17513820.
- Huober 2024** Huober J, Barrios CH, Niikura N, Jarzab M, Chang Y-C, Huggins-Puhalla SL, Pedrini JL, Zhukova L, Curran M, Eiger D, Craine V, Lambertini C, Restuccia E, Zhang H. Atezolizumab (A) + pertuzumab + trastuzumab (PH) + chemotherapy (CT) in HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Final results of the phase III IMpassion050 trial. *ESMO Open* 2024; 9. Poster konferencyjny dostępny online: <https://medically. Roche.com/global/en/oncology/esmo-bc-2024/medical-material/ESMO-BC-2024-poster-huober-atezolizumab-pdf.html> Data ostatniego dostępu: 26.02.2026 r.
- Hurvitz 2018** Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):115-126. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30716-7
- 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.
- 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/congress-resources/esmo-breast-cancer-2024?presentation=fixed_dose_combination_of_pertuzumab_and_trastuzum_71d38ed 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.
- Jassem 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.

- Kerr 2022** Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, Holt F, Duane F, Mannu G, Darby SC, Taylor CW. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treat Rev* 2022; 105:102375. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102375
- Krop 2022** Krop IE, Im SA, Barrios C, Bonnefoi H, Gralow J, Toi M, Ellis PA, Gianni L, Swain SM, Im YH, De Laurentiis M, Nowecki Z, Huang CS, Fehrenbacher L, Ito Y, Shah J, Boulet T, Liu H, Macharia H, Trask P, Song C, Winer EP, Harbeck N. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(5):438-448. DOI:10.1200/JCO.21.00896
- Lambertini 2022** Lambertini M, Fielding S, Loibl S, Janni W, Clark E, Franzoi MA, Fumagalli D, Caballero C, Arecco L, Salomoni S, Ponde NF, Poggio F, Kim HJ, Villarreal-Garza C, Pagani O, Paluch-Shimon S, Ballestrero A, Del Mastro L, Piccart M, Bines J, Partridge AH, de Azambuja E. Impact of Age on Clinical Outcomes and Efficacy of Adjuvant Dual Anti-HER2 Targeted Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(8):1117-1126. DOI:10.1093/jnci/djac096
- Li 2020** Li X, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Yu X, Guo J, Dong H, Sun X, Xu Y. Updated Bayesian Network Meta-Analysis of Adjuvant Targeted Treatment Regimens for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2020; 23(4):410-429. DOI:10.4048/jbc.2020.23.e45
- Li 2025** Li JJ, Wang ZH, Chen L, Zhang WJ, Ma LXX, Wu J, Liu GY, Hou YF, Yu KD, Di GH, Fan L, Jiang YZ, Jiang SH, Liang QN, Shen Y, Shao ZM. Efficacy and safety of neoadjuvant SHR-A1811 with or without pyrotinib in women with locally advanced or early HER2-positive breast cancer: a randomized, open-label, phase II trial. *Ann Oncol* 2025; 36(6):651-659. DOI:10.1016/jannonc.2025.02.011
- 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.
- Loibl 2022** Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, Gelber R, Restuccia E, Im Y-H, Huang C, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann. Oncol.* 2022, 33, 986–987.
- Loibl 2024** Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, Gelber RD, Restuccia E, Im YH, Huang CS, Dalenc F, Calvo I, Procter M, Caballero C, Clark E, Raimbault A, McConnell R, Monturus E, de Azambuja E, Gomez HL, Bliss J, Viale G, Bines J, Piccart M. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol* 2024; 42(31):3643-3651. DOI:10.1200/JCO.23.02505
- Loibl 2025** Loibl S, Piccart M, Clark E, Viale G, Caballero C, Henry C, Tomasello G, Fein LE, Gnant MI, Kuemmel S, Plummer C, Im S-A, Yang Y-S, Takano T, De la Haba Rodriguez J, McConnell R, de Azambuja E, Procter M, Bines J, Gelber RD. LBA1 Adjuvant pertuzumab or placebo + trastuzumab + chemotherapy (P or Pla + T + CT) in patients (pts) with early HER2-positive operable breast cancer in APHINITY: Final analysis at 11.3 years' median follow-up. *ESMO Open* 2025; 10.
Prezentacja dostępna online: <https://medically.rocche.com/global/en/oncology/esmo-breast-cancer-2025/medical-material/ESMO-Breast-Cancer-2025-presentation-loibl-adjuvant-pertuzumab-or-placebo-pdf.html>
Data ostatniego dostępu: 19.03.2026 r.
- 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 18/12/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
- MZ 21/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
- MZ 23/10/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
- 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
- NCCN-PL 2025** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Poland Edition, Breast Cancer, Version 4.2025 – July 14, 2025. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.02.2026 r.
- NCT01358877** Rekord badania APHINITY w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01358877?term=APHINITY&rank=1&tab=results>, ostatnia aktualizacja w dniu 28.11.2025 r.
Data ostatniego dostępu: 16.03.2026 r.
- NCT02132949** Rekord badania BERENICE w rejestrze *ClinicalTrials.gov*. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02132949?tab=results#results-overview>, ostatnia aktualizacja w dniu 17.09.2021 r.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2026 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: 26.02.2026 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: 26.02.2026 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2021** Quality Assessment Tool for Case Series Studies. Last updated: July, 2021. Dostęp online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
- 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 2020** 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 PHrancelCa study. *Annals of oncology* 2020; 31:S42.
- O'Shaughnessy 2021a** 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 (PHrancelCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer* 2021; 152:223-232. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.047
- O'Shaughnessy 2021b** O'Shaughnessy J, Robert N, Annavarapu S, Zhou J, Sussell J, Cheng A, Fung A. Recurrence rates in patients with HER2+ breast cancer who achieved a pathological complete response after neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab: a real-world evidence study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun;187(3):903-913. doi: 10.1007/s10549-021-06137-3. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649981.
- 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 PHrancelCa 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. DOI:10.1016/esmoop/esmoop101219. Poster dostępny online: <https://medically.roche.com/global/en/oncology/esmo-bc-2023/medical-material/ESMO-BC-2023-poster-oshaughnessy-efficacy-and-safety-of-the-fixed-dose-combination-pdf.html> Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
- O'Shaughnessy 2025** O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield DL, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Boulet T, Revelant V, Theron N, Trask P, Wahyudi L, Kirchmayer Machackova Z, Stamatovic L. Long-Term Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Injection in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer in PHrancelCa, a Randomized, Open-Label Phase II Study. *Clin Breast Cancer* 2025; 25(6):554-559.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2025.04.016
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Pérez-García 2021** Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Schmid P, Marmé F, Escrivá-de-Romani S, Calvo L, Ribelles N, Martinez N, Albacar C, Prat A, Dalenc F, Kerrou K, Colleoni M, Afonso N, Di Cosimo S, Sampayo-Cordero M, Malfettone A, Cortés J, Llombart-Cussac A. Chemotherapy de-escalation using an (18)F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6):858-871. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00122-4
- Piccart 2019** Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab vs chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-04. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/GS1-04. Accessed April 30, 2020.

- Piccart 2021** Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, Restuccia E, Jerusalem G, Dent S, Reaby L, Bonnefoi H, Krop I, Liu TW, Pieńkowski T, Toi M, Wilcken N, Andersson M, Im YH, Tseng LM, Lueck HJ, Colleoni M, Monturus E, Sicoe M, Guillaume S, Bines J, Gelber RD, Viale G, Thomssen C. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2021; 39(13):1448-1457.
- RP 113/2025** Rekomendacja nr 113/2025 z dnia 7 sierpnia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9037-81-2025-zlc>
Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.
- Shao 2020** Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang H, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Li J, Zhou J, Althaus B, Mao Y, Eng-Wong J. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(3):e193692. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3692
- 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. Dostęp online: <https://amstar.ca/index.php>
- Sierocki 2025** Sierocki W, Kornowska L, Slapal O, Koska A, Sierocka G, Dudek A, Dompe C, Suchodolski M, Kecmer P, Roszak M. Analyzing the Gaps in Breast Cancer Diagnostics in Poland-A Retrospective Observational Study in the Data Donation Model. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Aug 22;15(17):2127. doi: 10.3390/diagnostics15172127. PMID: 40941615; PMCID: PMC12428684.
- 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 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. 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; 29(3):646-653. DOI:10.1093/annonc/mdx773
- 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 Crnjec 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 2026** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 r.
- VigiAccess 2026** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 18.03.2026 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. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2):122-131. DOI:10.1056/NEJMoa1703643
- 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.
- Xia 2025** Xia K, Chen S, Zeng Y, Tang N, Zhang M. Signal Mining and Analysis of Drug-Induced Myelosuppression: A Real-World Study From FAERS. *Cancer Control* 2025; 32:10732748251337362. DOI:10.1177/10732748251337362.
- Yu 2020** Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, Mei Q, Lv J, Wang C. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol* 2020; 2020:5169278. DOI:10.1155/2020/5169278
- Zawisza 2010** Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). *Ginekologia polska*. 2010;81:262-267.
- Zhao 2023** Zhao M, Chen C, Zhang C, Xu X, Tian F, Wu B, Xu T. Cardiotoxicity with human epidermal growth factor receptor-2 inhibitors in breast cancer: Disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Int J Cardiol* 2023; 375:87-93. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.12.043.
- ZLC 81/2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenie Ministra Zdrowia nr 81/2025. Dostęp online: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9037-81-2025-zlc>
Data ostatniego dostępu: 10.02.2025 r.