

# *Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumab)*

*w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem  
w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego  
z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową*

***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2015**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	5
Wykaz skrótów .....	8
Streszczenie .....	10
1. Analiza kliniczna .....	15
1.1. Cel opracowania .....	16
1.2. Metodyka .....	16
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	16
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	20
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	20
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	21
1.2.5. Analiza statystyczna.....	21
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	22
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	37
1.5. Badania z randomizacją.....	39
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	39
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	43
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	47
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	52
1.5.5. Bezpieczeństwo .....	65
1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego... ..	83
1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	88
1.8. Badania w toku .....	90
1.9. Podsumowanie wyników.....	92
1.10. Dyskusja.....	100
1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	104
1.12. Wnioski końcowe .....	105
2. Piśmiennictwo .....	106
3. Załączniki .....	111
3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	112
3.1.1. Skala Jadad .....	112
3.1.2. Kryteria sprawności ECOG .....	112

3.1.3.	Kryteria odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST .....	113
3.1.4.	Kwestionariusz FACT-B .....	113
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	114
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	115
3.4.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	117
3.5.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	119
3.6.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	120
3.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	125
3.8.	Spis tabel .....	126
3.9.	Spis wykresów .....	128

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Wymagania dla analizy klinicznej	Odniesienie w raporcie
AKL zawiera dane aktualne na dzień złożenia wniosku	aktualne na dzień 21 maja 2015 roku
AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 1.2 Opis problemu zdrowotnego)
AKL zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 3.1. Opis komparatorów, 3.2. Status refundacyjny komparatorów produktu leczniczego Perjeta refundowanych w warunkach polskich)
AKL zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych	1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych 1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 1.4. Wybór populacji docelowej) 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii raka piersi HER2-dodatniego, 1.11. Zakres analiz) 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 1.10. Dobór punktów końcowych) 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań	1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji	1.2.1.4. Źródła danych wtórnych 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku	<i>Aestimo APD 2015</i> (rozdział 1.4. Wybór populacji docelowej) dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną	pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;

Wymagania dla analizy klinicznej	Odniesienie w raporcie
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia	1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych 3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania	1.5.1. Opis metodyki włączonych badań 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: -wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej	Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem vs placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia opis procedury przypisania osób badanych do technologii	Tabela 6. Wynik oceny jakości badania CLEOPATRA według skali Jadad. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę grupy osób badanych	Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę procedur, którym zostały podane osoby badane	Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Wymagania dla analizy klinicznej	Odniesienie w raporcie
	czonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie źródeł finansowania badania	Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA. 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej	1.5.4. Skuteczność kliniczna 1.5.5. Bezpieczeństwo 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków ( <i>European Medicines Agency</i> ) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki ( <i>Food and Drug Administration</i> )	1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu	nie dotyczy

## Wykaz skrótów

<b>AES</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ANC</b>	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BSC</b>	<i>Breast Cancer Subscale</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
<b>CT</b>	badanie tomografii komputerowej (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EKG</b>	badanie elektrokardiograficzne
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ER</b>	receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i> )
<b>FACT-B</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> )
<b>G-CSF</b>	czynnik wzrostu kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Agent</i> )
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HER2</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IHC</b>	metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
<b>IVRS</b>	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
<b>LVSD</b>	dysfunkcja skurczowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</i> )
<b>MRI</b>	badanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>nd.</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>no.</b>	nie oszacowano



<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>ORR</b>	odpowiedź obiektywna (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>p.p.</b>	punkt procentowy
<b>PBO</b>	placebo
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>PD</b>	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
<b>PERT</b>	pertuzumab
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PgR</b>	receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesteron Receptor</i> )
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SAEs</b>	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>StD</b>	stabilna choroba (z ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>TNF</b>	czynnik martwicy guza (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>TOI-PFB</b>	<i>Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score</i>
<b>TRAS</b>	trastuzumab
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu (Perjeta®) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z neresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących ocenianego schematu z pertuzumabem w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej pertuzumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja** (P, z ang. *population*) – dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieoperacyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej;
- **Interwencja** (I, z ang. *intervention*) – pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcome*) – przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie

całkowite, odpowiedź obiektywna na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu raka piersi, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

### Wyniki

Odnaleziono 17 aktualnych przeglądów systematycznych, w tym w 7 oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu (*Capelan 2013, De Mattos-Arruda 2013, Drucker 2012, Keating 2012, McCormack 2013, Sendur 2012, Zagouri 2013*), a w pozostałych 10 – leki ukierunkowane molekularnie anty-HER2 w leczeniu raka piersi w różnych stadiach zaawansowania (*De Mattos-Arruda 2012, Fralick 2012, Kawalec 2015, Kumler 2014, Li 2014, Nielsen 2013, Sendur 2013, Valachis 2013, Yu 2015* oraz *Zhang 2014*).

Odnaleziono 17 aktualnych przeglądów systematycznych, w tym w 7 oceniano skuteczność klinicz-

nią i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu (*Capelan 2013, De Mattos-Arruda 2013, Drucker 2012, Keating 2012, McCormack 2013, Sendur 2012, Zagouri 2013*), a w pozostałych 10 – leki ukierunkowane molekularnie anty-HER2 w leczeniu raka piersi w różnych stadiach zaawansowania (*De Mattos-Arruda 2012, Fralick 2012, Kawalec 2015, Kumler 2014, Li 2014, Nielsen 2013, Sendur 2013, Valachis 2013, Yu 2015, Zhang 2014*).

We wszystkich przeglądach systematycznych opisano badanie uwzględnione w niniejszym raporcie. Nie odnaleziono natomiast żadnych dodatkowych prób klinicznych spełniających przyjęte kryteria selekcji, które nie zostałyby włączone, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy opracowań przedstawili wnioski o istotnie większej skuteczności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do leczenia trastuzumabem i docetakselem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i zwiększaniu częstości odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

#### **Pertuzumab + trastuzumab i docetaksel vs placebo + trastuzumab i docetaksel – badanie RCT**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną wysokiej jakości próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo – *CLEOPATRA (the Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab, NCT00567190)* oceniającą pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do trastuzumabu z docetakselem i placebo w populacji 808 chorych na raka piersi HER2-dodatniego, przerzutowego lub z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii ukierunkowanej molekularnie lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością (5/5 punktów w skali Jadad).

Główne wyniki badania opisano w publikacji *Baselga 2012*, ich aktualizację w publikacji *Swain 2013* (korzystano również z wersji manuskryptowej zawierającej dodatkowe dane: *Swain 2013a*), a wyniki końcowe w publikacji *Swain 2015*. Włączono

również 6 innych publikacji prezentujących: ocenę jakości życia chorych (*Cortés 2013*), wartość predykcyjną biomarkerów (*Baselga 2014*), wpływ pertuzumabu na parametry EKG (*Garg 2013*), ocenę w grupach wiekowych (*Miles 2013*), ocenę toksyczności kardiologicznych (*Swain 2013b*) oraz analizę przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (*Swain 2014*); włączono również doniesienia konferencyjne *Miles 2012* oraz *Miles 2015*.

W badaniu wyróżniono 3 punkty odcięcia danych: po medianie obserwacji 19,3 miesiąca (13 maja 2011 r.), 30 miesięcy (14 maja 2012 r.) oraz 50 miesięcy w przypadku końcowej analizy OS (11 lutego 2014 r.).

#### **Skuteczność kliniczna**

Ocenę przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) przeprowadzono w populacji ITT, natomiast analizę odpowiedzi na leczenie wykonano w obrębie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą.

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie niezależnej pertuzumab znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby o 6,1 miesiąca w porównaniu do kontroli (18,5 vs 12,4 miesiąca): HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75),  $p < 0,001$ . W ocenie badaczy wyniki były zgodne z tymi z oceny niezależnej (okres obserwacji o medianie 19,3 miesiąca): 18,5 vs 12,4 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78),  $p < 0,001$ ; co potwierdzono w okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy: 18,7 vs 12,4 miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81) oraz w ostatecznej analizie (50 miesięcy), w której pertuzumab istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby o 6,3 miesiąca (18,7 vs 12,4): HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,80),  $p < 0,001$ .

**Przeżycie całkowite (OS).** W okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca przeżycie było dłuższe w grupie pertuzumabu, ale wynik nie przekroczył przyjętego progu istotności statystycznej dla analizy wstępnej: HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88). Nastąpiło to w kolejnej analizie w okresie obserwacji 30 miesięcy, gdzie wykazano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie pertuzumabu: HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84),  $p = 0,0008$ . W tym

momencie umożliwiono pacjentom z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji otrzymywanie pertuzumabu (*cross-over*). Ostatecznie, w okresie obserwacji 50 miesięcy potwierdzono, że pertuzumab istotnie wydłuża przeżycie o 15,7 miesiąca: 56,5 vs 40,8; HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84),  $p < 0,001$ ; przy czym jest to analiza konserwatywna gdyż uwzględnia pacjentów podlegających *cross-over*.

Uzyskane w dwóch analizach wrażliwości wyniki umacniają główną ocenę: przy cenzorowaniu chorych przechodzących z placebo na pertuzumab w momencie *cross-over* różnice w medianach przeżycia osiągnęły 16,9 miesiąca: 56,5 vs 39,6 miesiąca, HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,78),  $p < 0,001$ ; a przy usuwaniu takich chorych z obliczeń – 21,8 miesiąca: 56,5 vs 34,7 miesiąca, HR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,67);  $p < 0,001$ .

Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w danych okresach czasu wyniosły odpowiednio (odcięcie danych 11 luty 2014 r.): 1-roczone OS: 94,4% (95% CI: 92,1%; 96,7%) vs 89,0% (95% CI: 85,9%; 92,1%); 2-letnie OS: 80,5% (95% CI: 76,5%; 84,4%) vs 69,7% (95% CI: 65,0%; 74,3%); 3-letnie OS: 68,2% (95% CI: 63,4%; 72,9%) vs 54,3% (95% CI: 49,2%; 59,4%); oraz 4-letnie OS: 57,6% (95% CI: 52,4%; 62,7%) vs 45,4% (95% CI: 40,2%; 50,6%).

#### **Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).**

W grupie pertuzumabu prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe w porównaniu do kontroli: RB = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), NNT = 10 (95% CI: 6; 24). Mediana czasu trwania odpowiedzi była o 7,7 miesiąca dłuższa w grupie pertuzumabu, gdzie wyniosła 20,2 (95% CI: 16,0; 24,0) miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej – 12,5 (95% CI: 10,0; 15,0) miesięcy.

#### **Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).**

Nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jako pierwszego miejsca progresji: 13,7% vs 12,6%, RR = 1,09 (95% CI: 0,77; 1,55). Odnotowano natomiast, że mediana czasu do progresji w OUN jest istotnie dłuższa w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 15,0 miesięcy vs 11,9 miesiąca: HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85),  $p = 0,0049$ . Mediana

przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutami do OUN, jako pierwszego miejsca progresji, wyniosła 34,4 miesiąca w grupie pertuzumabu oraz 26,3 miesiąca w kontroli: HR = 0,66 (95% CI: 0,39; 1,11), wynik nieistotny w teście log-rank ( $p = 0,1139$ ), istotny w teście Wilcozona ( $p = 0,0449$ ).

**Jakość życia.** Dodanie pertuzumabu do terapii trastuzumabem i docetakselem nie wywiera niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych ocenianą wg podskali TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*) kwestionariusza FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*). Kluczowe istotne obniżenie jakości życia o  $\geq 5$  punktów w podskali TOI-PFB odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie z i bez pertuzumabu (odpowiednio 59,5% i 56,7%), zaś czas do pogorszenia jakości życia wg tej podskali był podobny w analizowanych grupach: 18,4 vs 18,3 tygodnia, HR = 0,97 (95% CI: 0,81; 1,16),  $p = 0,7161$ .

Analiza objawów choroby w podskali BCS (*Breast Cancer Subscale*) dla raka piersi dowiodła natomiast, że mediana czasu do ich pogorszenia jest istotnie dłuższa u chorych otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem (26,7 tygodnia) w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (18,3 tygodnia): HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93),  $p = 0,0061$ .

W obu przypadkach wyniki potwierdzono w analizie wrażliwości, w której brakujące dane zastąpiono najgorszym wynikiem uzyskanym przez pacjenta.

#### **Bezpieczeństwo**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Ocena częstości, nasilenia oraz rodzaj obserwowanych działań niepożądanych była podobna dla poszczególnych okresów obserwacji. W najdłuższym okresie obserwacji o medianie 50 miesięcy odnotowano, że w grupie pertuzumabu istotnie częściej występowały (bez względu na nasilenie): biegunka RR = 1,40 (95% CI: 1,25; 1,59), NNH = 6 (95% CI: 4; 8); wysypka: RR = 1,56 (95% CI: 1,26; 1,94), NNH = 8 (95% CI: 6; 14); zapalenie błon śluzowych: RR = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,76),

NNH = 14 (95% CI: 8; 73); świąd: RR = 1,75 (95% CI: 1,22; 2,51), NNH = 14 (95% CI: 9; 36); gorączka neutropeniczna: RR = 1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), NNH = 17 (95% CI: 10; 53); infekcje górnych dróg oddechowych: RR = 1,45 (95% CI: 1,07; 1,97), NNH = 16 (95% CI: 9; 86); bóle głowy: RR = 1,34 (95% CI: 1,03; 1,74), NNH = 16 (95% CI: 9; 130); skurcze mięśni: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,40), NNH = 20 (95% CI: 12; 63) i suchość skóry: RR = 1,86 (95% CI: 1,17; 2,98), NNH = 20 (95% CI: 11; 75). Z kolei znamienne rzadziej w grupie pertuzumabu (w porównaniu do grupy kontrolnej) występowały zaparcia: RR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 26). Zaznaczyć należy, że po przerwaniu stosowania docetakselu częstość działań niepożądanych znacząco spadła, a istotne różnice pomiędzy grupą pertuzumabu, a kontrolą utrzymały się tylko w zakresie biegunki, wysypki, świądu, infekcji górnych dróg oddechowych oraz skurczów mięśni.

W poszczególnych okresach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku przerwania leczenia z powodu AEs, a także w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zgonu.

W większości przypadków AEs  $\geq 3$ . stopnia nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami. W najdłuższym okresie obserwacji istotnie częściej podczas terapii schematem z zastosowaniem pertuzumabu stwierdzano gorączkę neutropeniczną: RR = 1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), NNH = 17 (95% CI: 10; 53) i biegunkę: RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,10), NNH = 24 (95% CI: 13; 142).

Ryzyko wystąpienia poważnych (*serious*) AEs było statystycznie znamienne większe podczas leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, niż w trakcie terapii bez pertuzumabu (okres obserwacji 30 miesięcy): RR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,53), NNH = 14 (95% CI: 8; 135).

W okresach obserwacji o medianie 30 i 50 miesięcy nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami terapii w częstości występowania zaburzeń czynności skurczowej lewej komory (LVEF) ogółem oraz objawowej, a także w odsetku chorych z określonymi zmianami LVEF. Poszczególne działania niepożądane związane z sercem

w żadnej z analizowanych grup nie występowały częściej niż u 3% chorych – w żadnym przypadku różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Dodatkowo w analizie *Garg 2013* stwierdzono, że podawanie chorym pertuzumabu nie miało wpływu na wartości poszczególnych parametrów EKG, które utrzymywały się w prawidłowym zakresie.

## Wnioski

**P**ertuzumab (Perjeta®), rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem heterodimeryzacji receptora HER2, stosowane w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykazuje znamienne większą skuteczność kliniczną w porównaniu do schematu zawierającego wyłącznie trastuzumab i docetaksel w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że dodanie pertuzumabu do schematu trastuzumabem i docetakselem istotnie wydłuża przeżycie całkowite o blisko 16 miesięcy oraz przeżycie wolne od progresji choroby o ponad 6 miesięcy, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, nie wywierając niekorzystnego wpływu na jakość życia, natomiast znamienne wydłużając czas do pogorszenia objawów związanych z rakiem piersi.

Pertuzumab, z uwagi na komplementarny do trastuzumabu mechanizm działania, pozwala na uzyskanie synergistycznego efektu terapeutycznego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Większość działań niepożądanych występujących u chorych leczonych pertuzumabem charakteryzuje się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, z ciężkich działań niepożądanych istotnie statystycznie częściej występowały jedynie biegunki i gorączka neutropeniczna. Jednoczesne zastosowanie dwóch przeciwciał monoklonalnych nie wykazuje wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia kardi toksyczności, obserwowanych w przypadku trastuzumabu.



# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu (Perjeta®) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

## 1.2. 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 na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyka włączonego do przeglądu badania klinicznego w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 1.2.1.1. 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 oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne (ręczny przegląd książek abstraktów) następujących towarzystw naukowych (do dnia 25 maja 2015 roku):

- *ASCO Annual Meeting* – lata 2012-2015;
- *Breast Cancer Symposium* – lata 2012-2104;
- *ESMO Congress* – z 2012 i 2014 r.;
- *IMPAKT Breast Cancer Conference* – lata 2012-2015;
- *International Symposium on Targeted Anticancer Therapies* – z 2012, 2013 i 2015 r.;
- *AACR San Antonio Breast Cancer Symposium* – z 2012 2013 r.;
- *AACR Annual Meeting* – lata 2012-2015;
- *Meeting of the European Association of Cancer Research* – z 2012 i 2014 r.;
- *17th ECCO 38th ESMO i 32nd ESTRO European Cancer Congress* - z 2013 r.;
- *ECCO European Breast Cancer Conference* – z 2012 i 2014 r.

#### **1.2.1.2. 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 działania 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 obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej 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 i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.*

Nr	Kwerendy
1	Search pertuzumab[all]
2	Search trastuzumab[all]
3	Search (#1 AND #2)
4	Search breast cancer[all]
5	Search (#3 AND #4)

*Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych 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 cancer' AND [embase]/lim
5	#3 AND #4

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

Nr	Kwerendy
1	pertuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	trastuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	breast cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	#3 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 21 maja 2015 roku.

### **1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych**

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja** (P, z ang. *population*) – dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej;
- **Interwencja** (I, z ang. *intervention*) – pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcome*) – przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź obiektywna na leczenie (na którą składa się odpowiedź całkowita i częściowa) oraz inne rodzaje odpowiedzi (choroba stabilna, progresja choroby), wystąpienie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jakość życia, bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej pertuzumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu raka piersi, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.4. 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)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,

- *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);*
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),*
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),*
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database,*
  - *Ongoing Reviews Database;*
- *Embase;*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

#### **1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych**

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań pierwotnych 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.

#### **1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów, uwzględniając datę publikacji pierwszych wyników badania *CLEOPATRA*, wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2012 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### **1.2.2. 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. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

#### **1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników**

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (K.P., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmują-

cego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

#### 1.2.4. 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*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

#### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości 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*).

### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych (do dnia 21 maja 2015 roku) uzyskano 1819 trafień (Pubmed 299, Embase 1482, Cochrane 38), w tym 275 duplikatów. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 1210 opracowań wtórnych, spośród których 31 włączono do analizy w pełnym tekście (szczegółowy proces wyszukiwania zawiera Wykres 1). Poszukiwano poprawnie zaprojektowanych przeglądów systematycznych, opublikowanych w 2012 roku lub później, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z nieoperacyjną wznową miejscową lub przerzutowego.

Ostatecznie włączono 17 przeglądów systematycznych (*Capelan 2013, De Mattos-Arruda 2012, De Mattos-Arruda 2013, Drucker 2012, Fralick 2012, Kawalec 2015, Keating 2012, Kumler 2014, Li 2014, McCormack 2013, Nielsen 2013, Sendur 2012, Sendur 2013, Valachis 2013, Yu 2015, Zagouri 2013, Zhang 2014*), spośród których większość oceniała szereg leków ukierunkowanych molekularnie anty-HER2 (w tym pertuzumab) stosowanych w leczeniu chorych z rakiem piersi (lub dodatkowo z innymi rodzajami raka w *Drucker 2012*) w różnym stadium zaawansowania, w tym w terapii (neo)adjuwantowej lub I i II linii leczenia choroby przerzutowej. Autorzy 7 przeglądów, *Capelan 2013, De Mattos-Arruda 2013, Drucker 2012, Keating 2012, McCormack 2013, Sendur 2012, Yu 2015, Zagouri 2013*, oceniali bezpośrednio skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym przeciwciałem monoklonalnym (inhibitorem kinazy tyrozynowej), z lub bez chemioterapii albo hormonoterapii. W wielu publikacjach prezentowano również opis mechanizmu działania tego leku (oraz innych o podobnym działaniu), wraz z omówieniem danych przedklinicznych. Ogółem wyniki oceny efektywności klinicznej przedstawiono oddzielnie w sposób opisowy, osobno dla każdego z leków (lub schematów leczenia). Jedynie autorzy przeglądów *Drucker 2012, Kawalec 2015, Li 2014, Yu 2015* i *Valachis 2013* wykonali ilościową syntezę danych. Ponieważ wszystkie metaanalizy uwzględniały badania kliniczne niespełniające kryteriów raportu (nieodpowiednia interwencja lub populacja), wyników tych obliczeń nie przedstawiono w niniejszym opisie. Dodatkowo z uwagi na fakt, iż w analizowanych przeglądach systematycznych włączano wiele badań klinicznych dotyczących różnych leków i populacji chorych, w opisie przedstawiano wyłącznie próby kliniczne spełniające kryteria raportu. Szczegółową charakterystykę włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania przeglądów systematycznych.

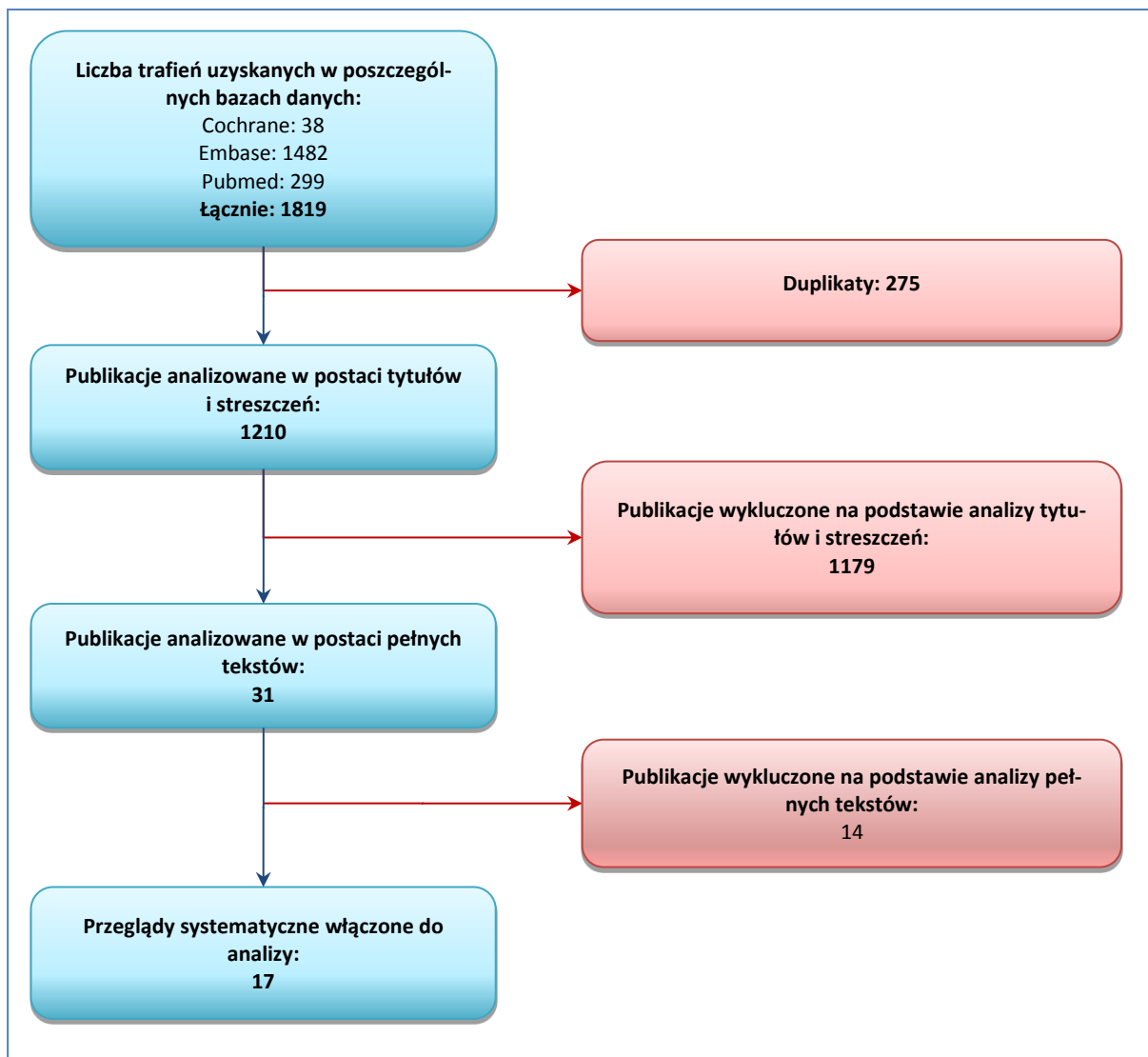


Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Capelan 2013</b>	<p>Opis mechanizmu działania pertuzumabu i trastuzumabu wraz z przeglądem systematycznym badań dotyczących terapii tymi lekami.</p> <p>Brak informacji o źródłach finansowania badania, dwóch autorów zgłosiło konflikt interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: pertuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z trastuzumabem</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na HER2-dodatniego raka piersi</li> <li>Rodzaj badania: badania przedkliniczne i kliniczne</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p &lt; 0,001</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs ogółem: biegunka 66,8% vs 46,3%; wysypka 33,7% vs 24,2%; zapalenie błony śluzowej 27,8% vs 19,9%; gorączka neutropeniczna 13,8% vs 7,8%; suchość skóry 10,6% vs 4,3%</li> <li>AEs ≥ 3. stopnia: neutropenia 48,9% vs 45,8%; gorączka neutropeniczna 13,8% vs 7,6%; leukopenia 12,3% vs 14,6%; biegunka 7,9% vs 5,0%</li> <li>LVSD: ogółem 4,4% vs 8,3%. 3. stopnia: 1,2% vs 2,8%</li> </ul>	<p>Pertuzumab podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem stanowi skuteczną opcję leczenia chorych na HER2-dodatniego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, prowadząc do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem. Najczęstszym AE, które występowało ≥ 5 p.p. częściej w przypadku terapii z udziałem pertuzumabu wobec terapii bez tego leku jest biegunka, najczęstszym AE ≥ 3. stopnia jest neutropenia.</p>
<b>De Mattos-Arruda 2012</b>	<p>Przegląd systematyczny badań klinicznych oceniających opcje terapeutyczne stosowane w I linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi.</p> <p>Brak informacji o źródłach finansowania badania, autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: chemioterapia, hormonoterapia, leki celowane molekularnie w monoterapii lub w skojarzeniu</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, wcześniej nieleczeni (I linia)</li> <li>Rodzaj badania: badania kliniczne, opracowania wtórne oraz badania w toku</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 18,5 vs 12,4 mies., p &lt; 0,001; różnicę między grupami potwierdzono w określonych podgrupach chorych</li> <li>ORR: 80,2% vs 69,3%, p = 0,001</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia AEs związanych z sercem; w grupie pertuzumabu częściej obserwowano biegunkę, wysypkę, zapalenie błon śluzowych i gorączkę neutropeniczną (wszystkie AEs głównie 1-2. stopnia ciężkości)</li> </ul>	<p>Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii docetakselem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi skutkuje uzyskaniem istotnej poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do schematu dwulekowego z udziałem trastuzumabu i docetakselu. Terapia zawierająca pertuzumab odznacza się większą częstością występowania biegunki, wysypki, zapalenia błon śluzowych i gorączki neu-</p>



Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
De Mattos-Arruda 2013	Opis mechanizmu działania pertuzumabu wraz z podsumowaniem danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu w terapii przerzutowego raka piersi. Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, jeden z autorów zgłosił konflikt interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: pertuzumab</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: HER2-dodatni, przerzutowy rak piersi</li> <li>Rodzaj badania: badania przedkliniczne i kliniczne</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012, aktualizacja analizy OS: Swain 2013, dodatkowe analizy: doniesienia konferencyjne: Baselga 2012a† i Miles 2012a††)</i></p> <p>Opisano również metodykę badania w toku III fazy dotyczącego pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią taksanami (grupa lekowa docetakselu) w I linii leczenia przerzutowego raka piersi: <i>PERUSE</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 18,5 vs 12,4 mies., <math>p &lt; 0,001</math>; różnicę między grupami potwierdzono w określonych podgrupach chorych</li> <li>mediana OS (aktualizacja analizy): nie osiągnięto vs 37,6 mies., HR = 0,66, <math>p = 0,0008</math></li> <li>ORR: 80,2% vs 69,3%, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs ogółem (większość 1-2. stopnia): biegunka 66,8% vs 46,3%, IS; wysypka 33,7% vs 24,2%, IS; zapalenie błony śluzowej 27,8% vs 19,9%, IS; gorączka neutropeniczna 13,8% vs 7,6%, IS</li> <li>nie odnotowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z sercem</li> <li>w obu grupach u chorych w wieku <math>\geq 65</math> lat vs w wieku <math>&lt; 65</math> lat częściej obserwowano biegunkę, zaburzenia smaku i zmęczenie, a rzadziej gorączkę neutropeniczną; obie podgrupy nie różniły się pod względem częstości występowania AEs związanych z sercem</li> </ul>	tropenicznej, głównie o nasileniu 1-2.  Terapia pertuzumabem i trastuzumabem podawanym z chemioterapią docetakselem w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem, istotnie statystycznie wydłużyła przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite, a także zwiększa częstość występowania odpowiedzi na leczenie. Terapia trzylekowa względem kontrolnego schematu leczenia istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia biegunki, wysypki, zapalenia błony śluzowej i gorączki neutropenicznej, nie zwiększa natomiast częstości występowania AEs związanych z sercem.
	Drucker 2012	Ocena ryzyka wystąpienia wysypki związanej ze stosowaniem pertuzumabu w terapii raka. Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy zgłosili konflikt interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą</li> <li>Interwencja: pertuzumab w monoterapii lub skojarzeniu</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na raka</li> </ul>	<p>Włączono 8 badań, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wysypka ogółem: 137/407 (33,7%) (95% CI: 29,2%; 38,4%) vs bd.</li> <li>wysypka ogółem: RR = 1,382 (95% CI: 0,835; 2,287)<sup>#</sup>, <math>p = 0,208</math></li> </ul>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski		
Fralick 2012		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania II i III fazy</li> </ul>			<p>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS:</b> 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p &lt; 0,001</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>AEs ogółem:</b> biegunka (67% vs 46%), łysienie (62% vs 61%), neutropenia (53% vs 50%), nudności (42% vs 42%), zmęczenie (38% vs 37%), wysypka (34% vs 24%), astenia (26% vs 30%), obrzęk obwodowy (23% vs 30%), zaparcia (15% vs 25%), gorączka neutropeniczna (14% vs 8%)</li> <li>▪ <b>AEs 3-4. stopnia:</b> neutropenia (49% vs 46%), gorączka neutropeniczna (14% vs 8%), leukopenia (12% vs 15%), biegunka (8% vs 5%), neuropatia obwodowa (3% vs 2%), niedokrwistość (2% vs 4%), astenia (3% vs 2%), zmęczenie (2% vs 3%), granulocytopenia (2% vs 2%), LVSD (1% vs 3%), duszności (1% vs 2%)</li> <li>▪ <b>SAEs:</b> LVSD (4,4% vs 8,3%)</li> <li>▪ <b>zgonu z powodu SAEs:</b> 2,0% vs 2,5%</li> </ul>	<p>Włączono 9 badań klinicznych I-III fazy, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: CLEOPATRA (Baselga 2012)</p>	<p>dotkowego leczenia może poprawić jakość życia i stosowanie się chorych do zaleceń.</p>
		<p>Opis mechanizmu działania leków anty-HER2 oraz przegląd badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących terapii dwulekowej z udziałem trastuzumabu.</p> <p>Brak informacji o źródłach finansowania badania, jeden z autorów zgłosił konflikt interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny</b></li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> dwulekowa terapia anty-HER2 z udziałem trastuzumabu</li> <li>▪ <b>Komparator:</b> nie sprecyzowano</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na raka piersi</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania przedkliniczne i kliniczne</li> </ul>			<p>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem u chorych na HER2-dodatniego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Do najczęstszych AEs terapii trójlekowej z udziałem pertuzumabu należą biegunka, łysienie i neutropenia, najczęstszym AEs 3-4. stopnia jest neutropenia, rzadko obserwuje się AEs związane z sercem (w tym poważne działania tego typu).</p>	
Kawalec 2015	<p>Ocena efektywności klinicznej leków celowanych molekularnie w I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi, z uwzględnieniem statusu receptora HER2 i receptorów hormonalnych.</p> <p>Brak informacji o źródłach finansowania badania, auto-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny z metaanalizą</b></li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> leki celowane molekularnie (w tym pertuzumab i trastuzumab) + hormonoterapia lub chemioterapia</li> <li>▪ <b>Komparator:</b> hormonoterapia lub chemioterapia</li> </ul>	<p>Włączono 13 badań, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: CLEOPATRA (Baselga 2012, aktualizacja analizy OS: Swain 2013)</p>	<p>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS<sup>^</sup></b> (aktualizacja analizy): 18,7 vs 12,4 mies., HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81), p &lt; 0,001</li> <li>▪ <b>mediana OS</b> (aktualizacja analizy): nie osiągnięta vs 37,6 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0008</li> </ul>	<p>Dodanie leków ukierunkowanych molekularnie anty-HER2, takich jak pertuzumab i trastuzumab, do hormonoterapii lub chemioterapii, wiąże się z poprawą przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego i zwiększeniem częstości występowania odpowiedzi na leczenie.</p>		

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Keating 2012	<p>rzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na przerzutowego raka piersi, wcześniej nieleczeni (I linia)</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania z randomizacją</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ORR:</b> 275/343 (80%*) vs 233/336 (69%*), RB = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), p &lt; 0,05</li> <li>▪ <b>zgony:</b> 113/402 (28%*) vs 154/406 (38%*), RR = 0,74 (95% CI: 0,61; 0,90), p &lt; 0,05</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>SAE:</b> 148/402 (37%*) vs 115/406 (28%*), RR = 1,30 (95% CI: 1,06; 1,59), p &lt; 0,05</li> </ul>	<p>nie u chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu wystąpienia choroby przerzutowej.</p>
	<p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz właściwości farmakologicznych terapii pertuzumabem i docetakselem w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, nie sprecyzowano informacji dotyczących konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u></li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> pertuzumab</li> <li>▪ <u>Komparator:</u> nie sprecyzowano</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej nieleczeni (I linia)</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania przedkliniczne i kliniczne</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS (niezależna ocena):</b> 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p ≤ 0,001</li> <li>▪ <b>mediana PFS (ocena badaczy):</b> 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), p ≤ 0,001</li> <li>▪ <b>mediana OS:</b> nie osiągnięta vs nie osiągnięta, HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88); nie osiągnięto założonej wartości progowej O'Brien-Fleminga</li> <li>▪ <b>ORR:</b> 80,2% vs 69,3%, p ≤ 0,001</li> <li>▪ <b>całkowita odpowiedź:</b> 5,5% vs 4,2%</li> <li>▪ <b>częściowa odpowiedź:</b> 74,6% vs 65,2%</li> <li>▪ <b>stabilna choroba:</b> 14,6% vs 20,8%</li> <li>▪ <b>progresja choroby:</b> 3,8% vs 8,3%</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapia z udziałem pertuzumabu charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa</li> <li>▪ większość AEs w 1. i 2. stopniu ciężkości</li> <li>▪ AEs występujące z częstością o 5 p.p. większą w grupie pertuzumabu w porównaniu do placebo: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, gorączka neutropeniczna i suchość skóry</li> </ul>	<p>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem znacząco wydłuża PFS w porównaniu do grupy kontrolnej, jednocześnie wykazuje trend w kierunku wydłużania OS. Chorzy leczeni pertuzumabem istotnie częściej uzyskują odpowiedź objektywną, czemu towarzyszy akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego skojarzenia.</p>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Kumler 2014</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania w skojarzeniu dwóch leków celowanych molekularnie u chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi. Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: terapia z udziałem 2 leków celowanych molekularnie anti-HER2 (w tym pertuzumab i trastuzumab)</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi</li> <li>Rodzaj badania: badania kliniczne II i III fazy (w określonych przypadkach badania I fazy)</li> </ul>	<p>Włączono 22 badania, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012, aktualizacja analizy OS: doniesienie konferencyjne Swain 2012<sup>S</sup>);</i></p> <p>Opisano również metodykę badania w toku III fazy dotyczącego pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią taksanami (grupa lekowa docetakselu) w I linii leczenia przerzutowego raka piersi: <i>PERUSE (NCT01572038)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko AEs związanych z sercem nie było większe u chorych otrzymujących pertuzumab w porównaniu do pacjentów z grupy placebo</li> <li>zgon z powodu AEs: 2,0% vs 2,5% (najczęściej z powodu zakażeń)</li> </ul> <p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 19 vs 12 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p &lt; 0,001</li> <li>mediana OS (aktualizacja analizy): nie osiągnięto vs 37,6 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84)</li> <li>ORR: 80% vs 69%, p = 0,001</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia 3-4. stopnia: 49% vs 46%</li> <li>gorączka neutropeniczna 3-4. stopnia: 14% vs 8%</li> <li>LVEF 3-4. stopnia (zmniejszenie o ≥ 10 p.p. do poziomu &lt; 50%): 1% vs 3%</li> <li>pozostałe AEs 3-4. stopnia: neuropatia obwodowa 3% vs 2%; niedokrwiłość 3% vs 4%; astenia 3% vs 2%; zmęczenie 2% vs 3%</li> </ul>	Skojarzenie dwóch leków celowanych molekularnie anti-HER, takich jak pertuzumab i trastuzumab, wraz z chemioterapią docetakselem, charakteryzuje się większą skutecznością kliniczną, niż stosowanie takiej samej terapii bez udziału pertuzumabu. Jednak istnieje konieczność sprecyzowania subpopulacji chorych na przerzutowego raka piersi, którzy uzyskaliby największą korzyść terapeutyczną. Ograniczeniem skojarzenia dwóch leków celowanych molekularnie są działania niepożądane związane z sercem.
	<b>Li 2014</b>	Ocena ryzyka występowania biegunki u chorych na raka otrzymujących terapię zawierającą dwa leki celowane molekularnie HER2. Badanie było finansowane przez AfterTumor Technology, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą</li> <li>Interwencja: 2-lekowa terapia celowana molekularnie, z lub bez chemioterapii</li> <li>Komparator: 1-lekowa terapia celowana molekularnie, z lub bez chemioterapii</li> <li>Populacja: chorzy na raka piersi</li> <li>Rodzaj badania: badania II i III</li> </ul>	<p>Włączono 7 badań, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>biegunka ≥ 3. stopnia: 37/408 (9%*) vs 20/396 (5%*), OR = 1,8749 (95% CI: 1,0682; 3,2908)</li> </ul>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
McCormack 2013		fazy z randomizacją		<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS</b> (niezależna ocena): 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p ≤ 0,001</li> <li>▪ <b>mediana PFS</b> (ocena badaczy): 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), p ≤ 0,001</li> <li>▪ <b>mediana PFS – analiza w podgrupach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przerzuty poza narządy trzewne: HR = 0,96 (95% CI: 0,61; 1,52)</li> <li>– terapia (neo)adjuwantowa trastuzumabem: tak: 16,9 vs 10,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,35; 1,07); nie: 21,6 vs 12,6 mies., HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83)</li> <li>– nadekspresja receptorów hormonalnych: tak: HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95); nie: HR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,72)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>mediana OS:</b> nie osiągnięto vs 37,6 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p ≤ 0,001; efekt wykazano w określonych podgrupach chorych, z wyjątkiem przerzutów poza narządami trzewnymi, HR = 1,42 (95% CI: 0,71; 2,84)</li> <li>▪ <b>3-letnie OS:</b> 65,8% vs 50,4%</li> <li>▪ <b>ORR:</b> 80,2% vs 69,3%, p = 0,001</li> <li>▪ <b>całkowita odpowiedź:</b> 5,5% vs 4,2%</li> <li>▪ <b>częściowa odpowiedź:</b> 74,6% vs 65,2%</li> <li>▪ <b>czas trwania odpowiedzi:</b> 87,6 vs 54,1 tyg.</li> <li>▪ <b>stabilna choroba:</b> 14,6% vs 20,8%</li> <li>▪ <b>progresja choroby:</b> 3,8% vs 8,3%</li> <li>▪ <b>pogorszenie jakości życia w ocenie TOI-PFB:</b> 59,5% vs 56,7%, mediana czasu do pogorszenia QoL: 18,4 vs 18,3 tyg.</li> </ul>	<p>Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest efektywną opcją terapeutyczną w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego.</p>
	<p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz właściwości farmakologicznych terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, nie sprecyzowano informacji o konflikcie interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u></li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> pertuzumab</li> <li>▪ <u>Komparator:</u> nie sprecyzowano</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej nieleczeni (I linia)</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania przedkliniczne i kliniczne</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012, aktualizacja analizy OS: Swain 2013, dodatkowe analizy: Cortés 2013, Swain 2013b, doniesienia konferencyjne Garg 2013a<sup>SS</sup> i Baselga 2012b)</i>;</p> <p>Korzystano również z danych przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego Perjeta z 2013 roku, zamieszczonej na stronach EMA i FDA, a także z raportu FDA opracowanego przez <i>Center for Drug Evaluation and Research (FDA 2012a)</i>.</p>		

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Nielsen 2013				<ul style="list-style-type: none"> <li>mediana czasu do pogorszenia jakości życia w ocenie BCS: 26,7 vs 18,3 tyg., HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstsze AEs (&gt; 50% chorych otrzymujących pertuzumab): biegunka, łysienie i neutropenia</li> <li>AEs występujące z częstością o 5 p.p. większą w grupie pertuzumabu w porównaniu do placebo: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, gorączka neutropeniczna i suchość skóry</li> <li>nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami w ocenie ryzyka AEs związanych z sercem, pertuzumab nie wpływał także znacząco na poszczególne parametry EKG</li> <li>zgony z powodu AEs: 2% vs 3% (najczęściej z powodu zakażeń i gorączki neutropenicznej)</li> </ul>	
	<p>Przegląd badań dotyczących terapii anty-HER2 w leczeniu przerzutowego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów kinazy tyrozynowej.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Przegląd systematyczny</u></li> <li><u>Interwencja:</u> trastuzumab, inne przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej</li> <li><u>Komparator:</u> nie sprecyzowano</li> <li><u>Populacja:</u> chorzy na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi</li> <li><u>Rodzaj badania:</u> badania II i III fazy z randomizacją</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 19 vs 12 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p &lt; 0,001</li> <li>mediana PFS (podgrupa chorych otrzymujących trastuzumab w terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej): HR = 0,62; podobny efekt odnotowano w podgrupie chorych nieotrzymujących trastuzumabu w terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej</li> <li>ORR: 80% vs 69%, p = 0,001</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano zwiększenia częstości występowania kardiotoksyczności</li> </ul>	<p>Zastosowanie pertuzumabu w I linii leczenia przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby i zwiększa częstość występowania odpowiedzi obiektywnej, w porównaniu do schematu dwulekowego zawierającego wyłącznie trastuzumab i docetaksel. Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii docetakselem nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania kardiotoksyczności.</p>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Sendur 2012</b>	Przegląd i opis nowych schematów leczenia z udziałem pertuzumabu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: pertuzumab</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na HER2-dodatniego raka piersi</li> <li>Rodzaj badania: nie sprecyzowano</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012</i>, dodatkowe analizy: doniesienia konferencyjne: <i>Baselga 2012b</i><sup>&amp;</sup>, <i>Cortés 2012</i><sup>&amp;&amp;</sup>, <i>Ewer 2012</i><sup>&amp;&amp;&amp;</sup>).</p> <p>Opisano również metodykę badania w toku III fazy dotyczącego pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią taksanami (grupa lekowa docetakselu) w I linii leczenia przerzutowego raka piersi: <i>PERUSE (NCT01572038)</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 18,5 vs 12,4 mies., p &lt; 0,001</li> <li>ORR: 80,2% vs 69,3%, p = 0,001</li> <li>nie odnotowano wyraźnego wpływu pertuzumabu w porównaniu do placebo na jakość życia chorych</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs występujące częściej w grupie pertuzumabu vs placebo: neutropenia, biegunka i wysypka</li> <li>AEs związane z sercem: 14,5% vs 16,4%</li> <li>LVSD: 4,4% vs 8,3%</li> <li>przerwanie leczenia z powodu AEs: 6,1% vs 5,3%</li> <li>po przerwaniu stosowania docetakselu w obu grupach odnotowano zmniejszenie częstości występowania większości AEs ≥ 3. stopnia, z wyjątkiem biegunki</li> </ul>	<p>Pertuzumab w porównaniu do placebo (oba podawane z trastuzumabem i docetakselem) jest skuteczną kliniczną opcją terapeutyczną, która zastosowana w I linii leczenia przerzutowego raka piersi prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększenia odsetka chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie. Terapia z udziałem tego leku w porównaniu do schematu kontrolnego skutkuje większą częstością występowania neutropenii, biegunki i wysypki.</p>
<b>Sendur 2013</b>	Przegląd badań oceniających działania niepożądane związane z sercem w trakcie stosowania nowych leków ukierunkowanych molekularnie anty-HER2 u chorych na raka piersi. Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy zgłosili konflikt interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny</li> <li>Interwencja: nowe leki ukierunkowane molekularnie anty-HER2 (w tym pertuzumab)</li> <li>Komparator: nie sprecyzowano</li> <li>Populacja: chorzy na HER2-dodatniego raka piersi</li> <li>Rodzaj badania: badania kliniczne oceniające kardiotoxyczność terapii anty-HER2</li> </ul>	<p>Spośród włączonych badań, 1 próba RCT spełniała kryteria raportu: <i>CLEOPATRA (Baselga 2012</i>, dodatkowa analiza: doniesienie konferencyjne <i>Ewer 2012</i><sup>&amp;&amp;&amp;</sup>)</p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs związane z sercem: 14,5% vs 16,4%, NS</li> <li>LVSD ogółem: 4,4% vs 8,3%</li> <li>LVSD ≥ 3. stopnia: 1,0% vs 1,8%</li> <li>zastoinowa niewydolność serca: 2,8% vs 1,2%</li> <li>bezbobjawowa redukcja wartości LVEF: 14,5% vs 16,4%<sup>a</sup></li> <li>nie odnotowano zgonów z powodu AEs związanych z sercem</li> </ul>	<p>Terapia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do trastuzumabu podawanego z docetakselem nie zwiększa ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs związanych z sercem, obydwa schematy leczenia odznaczają się niską częstością występowania zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca.</p>
<b>Valachis 2013</b>	Ocena ryzyka występowania działań niepożądanych związanych z sercem u chorych na	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą</li> <li>Interwencja: 2-lekowa tera-</li> </ul>	<p>Włączono 6 badań, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: <i>CLEOPA-</i></p>	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p>	<p>Skojarzenie dwóch leków celowanych anty-HER2, pertuzumabu i trastuzumabu, z docetakse-</p>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Yu 2015	raka piersi otrzymujących terapię skojarzoną anty-HER2. Badanie było finansowane przez Centre for Clinical Research Sörmland, Uppsala University, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<p>pia anty-HER2, z lub bez chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Komparator:</b> 1-lekowa terapia anty-HER2, z lub bez chemioterapii</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na raka piersi</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania z randomizacją</li> </ul>	TRA (Baselga 2012)	<p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zastoinowa niewydolność serca <math>\geq 3</math>. stopnia: OR = 0,55 (95% CI: 0,16; 1,90)</li> <li>▪ zmniejszenie wartości LVEF: OR = 0,57 (95% CI: 0,30; 1,10)</li> </ul>	lem, nie zwiększa w sposób istotny statystycznie ryzyka występowania AEs związanych z sercem, w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem u chorych na przerzutowego raka piersi, wcześniej nieleczonych.
	Ocena najlepszej opcji terapeutycznej w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego spośród terapii trastuzumabem, pertuzumabem, T-DM1, lapatynibem w skojarzeniu ze standardowym leczeniem (chemioterapia lub terapia hormonalna, z wyjątkiem leków celowanych na HER2). Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</b></li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> T-DM1, trastuzumab, pertuzumab, lapatynib, lapatynib+trastuzumab, pertuzumab+trastuzumab, oraz inne terapie określone jako leczenie standardowe (tzn. terapie nie zawierające leków celowanych molekularnie); ramiona porównywane każde z każdym</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na raka piersi</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania z randomizacją</li> </ul>	Włączono 20 badań (opisanych w 24 publikacjach), w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013b)	<p>Autorzy nie przedstawili osobno wyników dla badania CLEOPATRA, niemniej jednak uwzględnili je w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej, która wykazała, że najbardziej korzystny efekt w postaci przeżycia całkowitego warunkują TDM-1 oraz pertuzumab+trastuzumab, dodatkowo wykazano że pertuzumab+trastuzumab skutkowało największą liczbą ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do lapatynibu, trastuzumabu, oraz innych terapii standardowych</p>	Ogółem, terapie T-DM1 oraz pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem charakteryzują się największą skutecznością w leczeniu raka piersi, w szczególności w leczeniu zaawansowanego raka HER2-dodatniego
Zagouri 2013	Przegląd systematyczny badań klinicznych oceniających terapię z udziałem pertuzumabu u chorych na raka piersi. Brak informacji o źródłach finansowania badania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Przegląd systematyczny</b></li> <li>▪ <b>Interwencja:</b> pertuzumab</li> <li>▪ <b>Komparator:</b> nie sprecyzowano</li> <li>▪ <b>Populacja:</b> chorzy na raka piersi</li> <li>▪ <b>Rodzaj badania:</b> badania z lub bez randomizacji (prospektywne i retrospektywne)</li> </ul>	Włączono 11 badań klinicznych, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: CLEOPATRA (Baselga 2010 <sup>s</sup> , Baselga 2012).  Opisano również metodykę badania w toku III fazy dotyczącego pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią taksanami (grupa lekowa docetakselu)	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie CLEOPATRA):</b></p> <p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS:</b> 18,5 vs 12,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>▪ <b>mediana OS:</b> nie osiągnięto</li> <li>▪ <b>ORR:</b> 80,2% vs 69,3%</li> <li>▪ <b>stabilna choroba:</b> 14,6% vs 20,8%</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>AEs 3-4. stopnia:</b> gorączka neutropeniczna 3-</li> </ul>	Pertuzumab podawany z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do terapii 2-lekowej trastuzumabem i docetakselem jest skuteczną opcją leczenia I linii, prowadzącą do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększenia odsetka odpowiedzi u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego raka



Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania kliniczne	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Zhang 2014</b>	Ocena efektywności klinicznej terapii 2-lekowej celowanej molekularnie w porównaniu z terapią 1-lekową u chorych na HER2-dodatniego, raka piersi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u></li> <li>▪ <u>Interwencja</u>: terapia 2-lekowa celowana molekularnie, z lub bez chemioterapii</li> <li>▪ <u>Komparator</u>: terapia 1-lekowa celowana molekularnie, z lub bez chemioterapii</li> <li>▪ <u>Populacja</u>: chorzy na HER2-dodatniego raka piersi</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania II i III fazy z randomizacją</li> </ul>	w I linii leczenia przerzutowego raka piersi: <i>PERUSE</i> (NCT01572038)	4. stopnia: 13,8% vs 7,6%, IS; neutropenia 48,9% vs 45,8%; leukopenia 12,3% vs 14,6%; biegunka 7,9% vs 5%; neuropatia obwodowa 2,7% vs 1,8%; niedokrwistość 2,5% vs 3,5%; astenia 2,5% vs 1,5%; zmęczenie 2,2% vs 3,3%; granulocytopenia 1,5% vs 2,3%; LVSD 1,2% vs 2,8%; duszności 1% vs 2%	piersi, HER2-dodatniego.
	Badanie było finansowane przez granty National Natural Science Foundation of China, the Key Discipline Construction of Evidence-based Public Health in Shanghai, The Ministry of Science and Technology of China oraz the Fund for Youth in Second Military Medical University; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		Włączono 7 badań, w tym 1 próbę RCT spełniającą kryteria włączenia do raportu: <i>CLEOPATRA</i> (aktualizacja analizy OS: <i>Swain 2013</i> )	<p><b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC (badanie <i>CLEOPATRA</i>):</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>mediana PFS</b> (aktualizacja analizy): 18,7 vs 12,4 mies., HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81), p &lt; 0,001</li> <li>▪ <b>mediana OS</b> (aktualizacja analizy): nie osiągnięto vs 37,6 mies., HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p &lt; 0,001</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niewydolność serca: RR = 0,63 (95% CI: 0,37; 1,05)</li> <li>▪ zmniejszenie wartości LVEF: RR = 0,62 (95% CI: 0,35; 1,11)</li> </ul>	Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją w populacji chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi, terapia pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do takiej samej terapii bez pertuzumabu odznacza się większą skutecznością kliniczną i podobnym wpływem na ryzyko występowania AEs związanych z sercem.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 † w raporcie włączono publikację pełnotekstową *Baselga 2014*;  
 †† w raporcie włączono publikację pełnotekstową *Miles 2013*;  
 # dane przedstawiono na wykresie; współczynnik RR obliczono dla jakiegokolwiek stopnia wysypki, odnotowanej u 34/407 i 24/397 chorych odpowiednio w grupie pertuzumabu i placebo w badaniu *CLEOPATRA*; na podstawie publikacji źródłowej *Baselga 2012* stwierdzono jednak, że podane liczby chorych z wysypką są błędne (prawidłowe wartości: 137/407 [33,7%] vs 96/397 [24,2%]; różnica między grupami NS); autorzy przeglądu podali, że dane dotyczą czasu do niepowodzenia leczenia; zgodnie z publikacją źródłową badania *CLEOPATRA* dane dotyczyły przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza;  
 ^ s w raporcie włączono publikację pełnotekstową *Swain 2013*;  
 §§ w raporcie włączono publikację pełnotekstową *Garg 2013*;  
 & w doniesieniu przedstawiono wstępne wyniki oceny działań niepożądanych w podgrupie chorych, którzy zakończyli stosowanie docetakselu; w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Swain 2013* (wraz z wersją manuskryptową, cytowaną jako *Swain 2013a*) prezentującą końcowe wyniki tej oceny;  
 && w raporcie włączono publikację pełnotekstową *Cortés 2013*;  
 &&& w doniesieniu przedstawiono wstępne wyniki oceny działań niepożądanych związanych z sercem u chorych w badaniu *CLEOPATRA*; w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Swain 2013b* prezentującą pełne wyniki tej oceny;

- a dane przedstawiono wyłącznie w tabeli – w niniejszym raporcie uznane za błędne; na podstawie informacji zamieszczonych w tekście publikacji przeglądu oraz w dodatkowej publikacji do badania *CLEOPATRA (Swain 2013b)* przyjęto, że dotyczyły one jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z sercem (a nie bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca);
- § publikacja nieuwzględniona w raporcie, korzystano z bardziej szczegółowych danych przedstawionych w opisie protokołu stanowiącego załącznik do głównej publikacji badania *CLEOPATRA (Baselga 2012)*.

We wszystkich przeglądach systematycznych opisano 1 badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oceniające efektywność kliniczną pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo, trastuzumabem i docetakselem u chorych na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, nieleczonych z powodu wystąpienia choroby przerzutowej: *CLEOPATRA*. W żadnym z opracowań nie uwzględniono innych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia w niniejszym raporcie, co potwierdza czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Należy przy tym zaznaczyć, że w przeglądach *De Mattos-Arruda 2013*, *Kumler 2014*, *Sendur 2012* i *Zagouri 2013* opisano metodykę aktualnie prowadzonego badania bez randomizacji III fazy dotyczącego pertuzumabu stosowanego z trastuzumabem i chemioterapią taksanami (grupa lekowa docetakselu) w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi: *PERUSE* (NCT01572038). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w bazie *clinicaltrials.gov* zakończenie badania zaplanowano na maj 2018 roku.

Autorzy większości przeglądów systematycznych opisywali badanie *CLEOPATRA* na podstawie publikacji *Baselga 2012*, zawierającej wyniki głównej oceny efektywności klinicznej z okresu obserwacji do pierwszego odcięcia danych w maju 2011 roku. Dodatkowo w przeglądach *De Mattos-Arruda 2013*, *Kawalec 2015*, *McCormack 2013*, *Yu 2015* oraz *Zhang 2014* włączono publikację *Swain 2013*, a w przeglądzie *Kumler 2014* doniesienie konferencyjne *Swain 2012*, prezentujące uaktualnione wyniki do daty odcięcia w maju 2012 roku. W niektórych przeglądach włączono również publikację *Baselga 2010*, opisującą protokół badania *CLEOPATRA* (nieuwzględniona w raporcie, z uwagi na wykorzystanie bardziej szczegółowych danych z protokołu stanowiącego załącznik do głównej publikacji *Baselga 2012*), a także publikacje i doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki dodatkowych analiz, które w niniejszym raporcie opisano w publikacjach: *Baselga 2014* – analiza znaczenia prognostycznego i predykcyjnego szlaków sygnalizacyjnych receptora HER2, *Cortés 2013* – ocena jakości życia chorych, *Garg 2013* – analiza wpływu ocenianych schematów leczenia na odstęp QTc i inne parametry EKG, *Miles 2013* – ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w podgrupach chorych w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, *Swain 2013* (oraz wersja manuskryptowa: *Swain 2013a*) – ocena działań niepożądanych u chorych przerywających stosowanie docetakselu i kontynuujących pozostałe leki, *Swain 2013b* – ocena działań niepożądanych związanych z sercem oraz *Swain 2014* – ocena częstości występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo do raportu włączono publikację *Swain 2015* przedstawiającą wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego.

Na podstawie włączonych publikacji autorzy opracowań stwierdzili, że pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem (oraz placebo) w ocenie niezależnej istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby ( $p < 0,001$ ),

HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), odpowiednio mediana PFS 18,5 vs 12,4 miesiąca. Efekt ten utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji w uaktualnionej ocenie badaczy, w której mediana PFS wyniosła 18,7 vs 12,4 miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81). W dłuższym okresie obserwacji wykazano również wyższość terapii z udziałem pertuzumabu nad terapią bez tego leku we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84),  $p = 0,0008$ . Zaobserwowane efekty terapeutyczne potwierdzono także w analizach prospektywnych w obrębie podgrup chorych – w przypadku analizy PFS wykazano istotne statystycznie różnice, na korzyść pertuzumabu, u chorych nieotrzymujących trastuzumabu w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej, HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83), oraz u pacjentów z lub bez nadekspresji receptorów hormonalnych, odpowiednio HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95) i HR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,72). Natomiast nie zaobserwowano korzyści klinicznej związanej z dodaniem tego leku do trastuzumabu i docetakselu w przypadku przerzutów umiejscowionych poza narządami trzewnymi, HR = 0,96 (95% CI: 0,61; 1,52) i HR = 1,42 (95% CI: 0,71; 2,84), odpowiednio dla analiz PFS i OS. Ponadto chorzy otrzymujący pertuzumab znamiennej częściej ( $p = 0,001$ ) wykazywali odpowiedź obiektywną na leczenie (80%) niż pacjenci, którym nie podawano tego leku (69%), RB = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), a także odznaczyli się dłuższą medianą czasu do pogorszenia objawów choroby według podskali kwestionariusza BSC, odpowiednio 26,7 vs 18,3 tygodnia, HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93).

Działaniami niepożądanymi obserwowanymi istotnie częściej ( $o \geq 5$  p.p.) w czasie terapii zawierającej pertuzumab w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia, były biegunka, wysypka, zapalenie błony śluzowej, suchość skóry i gorączka neutropeniczna, większość o nasileniu 1. lub 2. stopnia. Terapia z udziałem pertuzumabu charakteryzowała się również istotnie większą częstością występowania poważnych działań niepożądanych niż terapia bez tego leku, odpowiednio 37% vs 28%, RR = 1,30 (95% CI: 1,06; 1,59),  $p < 0,05$ . Poszczególne AEs 3-4. stopnia obserwowano u podobnego odsetka chorych w trakcie obu schematów leczenia, najczęściej raportowano neutropenię, odpowiednio 49% i 46%, natomiast AE 3-4. stopnia, które występowało istotnie częściej u chorych otrzymujących pertuzumab była gorączka neutropeniczna (14% vs 8% chorych nieotrzymujących tego leku). Dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu w porównaniu do terapii trastuzumabem i docetakselem nie prowadziło do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem, odpowiednio 14,5% vs 16,4%, nie zaobserwowano również znamionnego wpływu terapii trójlekowej na zaburzenia odstępu QTc i innych parametrów EKG.

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (do 21 maja 2015 roku) w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1819 trafień (Pubmed 299, Embase 1482, Cochrane 38). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 275 duplikatów. Pozostałe 1544 publikacje analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Ocena tytułów i streszczeń umożliwiła wykluczenie 1525 publikacji, 4 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 16 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 109 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 1210 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notki wydawnicze, doniesienia prasowe), 170 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 16 publikacji wydanych w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki).

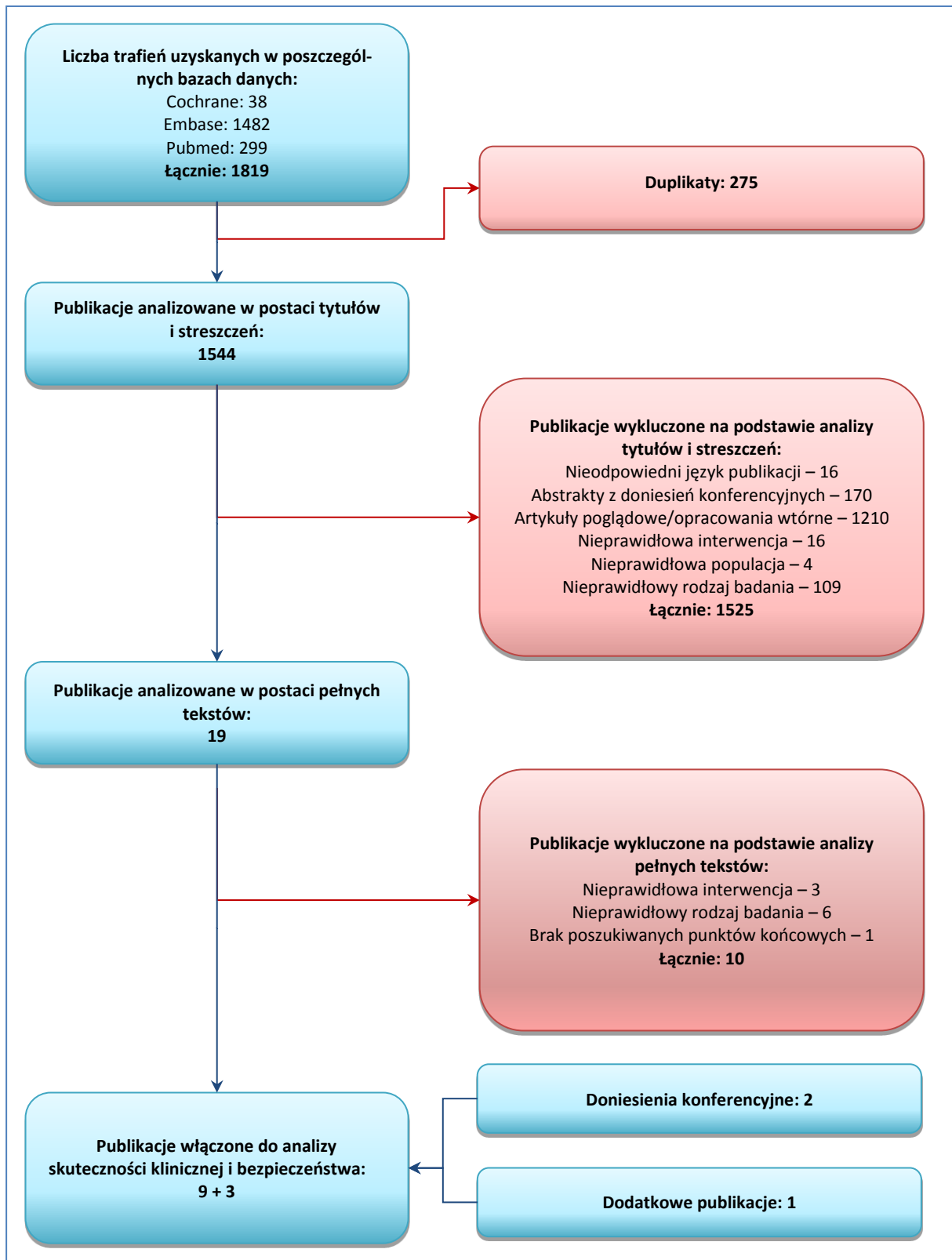
Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 19 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 10 pozycji: 3 z nieodpowiednią interwencją, 6 publikacji opisujących badanie o nieodpowiedniej metodyce i 1 publikację, w której nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Dokładne przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w rozdziale 3.3.

Ostatecznie do raportu włączono 10 publikacji opisujących badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *CLEOPATRA* (główna publikacja *Baselga 2012*, aktualizacja wyników: *Swain 2013* – publikacja wraz z dodatkowo odnalezionym manuskrypcem cytowanym jako *Swain 2013a*, włączonym dodatkowo ze względu na uzupełniające dane, *Swain 2015* – wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego; dodatkowe analizy: *Baselga 2014*, *Swain 2013b*, *Cortés 2013*, *Garg 2013*, *Miles 2013* i *Swain 2014*). Nie odnaleziono innych badań z randomizacją oraz bez randomizacji dotyczących pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w docelowej populacji.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych, które umożliwiło włączenie streszczeń prezentujących dodatkowe dane do badania *CLEOPATRA* – *Miles 2012* opisującego ocenę zgodności niezależnej i lokalnej (wykonywanej przez badacza) analizy PFS, oraz *Miles 2015* prezentującego dodatkowe wyniki dotyczące oceny działań niepożądanych związanych ze skórą lub warstwą podskórną.

Wykres 2 prezentuje szczegółowy proces wyszukiwania badań klinicznych. Współczynnik zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,96.

Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 1.5. Badania z randomizacją

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną wysokiej jakości próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo – *CLEOPATRA (the Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab, NCT00567190)* oceniającą pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do trastuzumabu z docetakselem i placebo w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego, przerzutowego lub z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

Główne wyniki badania opisano w publikacji *Baselga 2012*, ich aktualizację w publikacji *Swain 2013* (korzystano również z wersji manuskryptowej zawierającej dodatkowe dane: *Swain 2013a*), a wyniki końcowe w publikacji *Swain 2015*. Włączono również 6 innych publikacji prezentujących: ocenę jakości życia chorych (*Cortés 2013*), wartość predykcyjną biomarkerów (*Baselga 2014*), wpływ pertuzumabu na parametry EKG (*Garg 2013*), ocenę w grupach wiekowych (*Miles 2013*), ocenę toksyczności kardiologicznych (*Swain 2013b*) oraz analizę przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (*Swain 2014*); włączono również doniesienia konferencyjne *Miles 2012* oraz *Miles 2015*.

Głównym punktem końcowym badania *CLEOPATRA*, w ramach którego weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) pertuzumabu była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) z udziałem niezależnej komisji badawczej. W obu grupach leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w ocenie lokalnej badacza. Ocenę niezależną wykonywano co 9 tygodni do momentu stwierdzenia progresji radiologicznej według kryteriów RECIST lub zgonu chorego. Ocena była kontynuowana również, gdy pacjent przerwał leczenie w momencie stwierdzenia progresji lub nieakceptowanej toksyczności (w ocenie badacza wykonywanej lokalnie w ośrodku); opcjonalnie chorzy mogli wówczas rozpocząć II linię leczenia choroby przerzutowej. Dodatkowo w badaniu przeprowadzono analizę przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza oraz przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*); obserwację częstości zgonów prowadzono lokalnie w danym ośrodku klinicznym, do momentu zakończenia badania przez sponsora lub utraty chorego z obserwacji. Oceniano także częstość odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*) według kryteriów RECIST, bezpieczeństwo stosowanych schematów leczenia i jakość życia chorych.

W ocenie PFS i OS autorzy badania uwzględnili wszystkich chorych poddanych randomizacji (ITT), ocenę odpowiedzi obiektywnej wykonano w obrębie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą, a bezpieczeństwo w populacji osób, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę któregośkolwiek z leków.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Mediana okresu obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
wyższości (superiority)	IIA/5 (R2;B2;W1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>główna analiza</u>, odcięcie danych: 13 maj 2011 r.: 19,3 miesiąca<sup>†</sup></li> <li>▪ <u>aktualizacja analizy</u>, odcięcie danych: 14 maj 2012 r.: 29,7 (IQR: 24,6-36,9) pertuzumab vs 30,1 (IQR: 23,9-36,4) miesięcy placebo<sup>‡</sup></li> <li>▪ <u>końcowa analiza</u>, odcięcie danych 11 lutego 2014 r.: mediana 50 miesięcy: 49,5 (zakres: 0-70) pertuzumab vs 50,6 (zakres: 0-69) placebo<sup>^</sup></li> </ul>	tak	PERT: 402; PBO: 406	analiza PFS, OS – pop. ITT*; ocena ORR – pop. z chorobą mierzalną; ocena bezpieczeństwa – pop. leczona**	204 (25 krajów)	F. Hoffmann-La Roche Ltd i Genentech Inc.

<sup>†</sup> oszacowana na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (publikacja *Baselga 2012*);

<sup>‡</sup> dane przedstawiono w publikacji *Swain 2013*;

<sup>^</sup> zgodnie z protokołem badania końcowa analiza OS została zaplanowana po wystąpieniu  $\geq 385$  zgonów (*Swain 2015*);

\* populacja chorych poddanych randomizacji (*intention to treat*);

\*\* populacja chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę któregośkolwiek z leków (pertuzumab/placebo, trastuzumab lub docetaksel).

W opisywanym badaniu zaplanowano włączenie populacji 800 chorych, z założeniem wykonania głównej analizy PFS po odnotowaniu 381 przypadków progresji choroby lub zgonów w ocenie niezależnej – analizę wykonano po okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca (odcięcie danych w maju 2011 roku). Autorzy badania zaplanowali również dwie wstępne (*interim*) analizy OS z zastosowaniem kryteriów O’Brien-Fleminga (przyjętych w oparciu o liczbę i odsetek zdarzeń raportowanych dla obu analiz). Pierwszą taką analizę wykonano w momencie głównej analizy PFS, po wystąpieniu 43% (165/385) założonej liczby zgonów dla analizy końcowej (*final analysis*). Drugą analizę OS wykonano po wystąpieniu 69% (267/385) zgonów, po okresie obserwacji o medianie około 30 miesięcy w obu grupach (odcięcie danych w maju 2012 r.), na podstawie której wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami, na korzyść pertuzumabu w porównaniu do placebo. Uzyskane wyniki uznano za wystarczające do potwierdzenia skuteczności klinicznej ocenianej terapii w wydłużaniu przeżycia całkowitego (przekroczono kryteria O’Brien-Fleminga, zaślepienie zostało zniesione, a chorzy z grupy kontrolnej uzyskali możliwość przejścia na leczenie pertuzumabem). Jednocześnie autorzy próby zaznaczyli, że końcowa analiza OS zostanie wykonana po wystąpieniu co najmniej założonej liczby zgonów (N = 385) – analizę tą przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie około 50 miesięcy, a jej wyniki przedstawiono w publikacji *Swain 2015*. Ponieważ kryteria O’Brien-Fleminga zostały przekro-



czony już w drugiej analizie *interim*, dane z końcowej analizy traktowane są w sposób opisowy. Zgodnie z założeniem ITT, w momencie ostatecznej analizy chorzy, którzy przechodzili z grupy kontrolnej na leczenie pertuzumabem, byli analizowani jako pacjenci z grupy kontrolnej – aby ocenić wpływ tych chorych na wynik oceny OS, przeprowadzono dwie analizy wrażliwości (w pierwszej cenzorowano dane w momencie przejścia chorych na pertuzumab, w drugiej chorych zmieniających terapię usuwano z analizy).

Należy również zaznaczyć, że w próbie *CLEOPATRA* zaplanowano wstępną ocenę bezpieczeństwa po włączeniu 100 chorych i  $\geq 4$ -miesięcznej ich obserwacji. Na tej podstawie badanie mogło zostać przerwane, w razie wykazania zagrożenia życia chorych: gdyby różnica częstości występowania kardiologicznych działań niepożądanych pomiędzy grupami pertuzumab vs placebo wynosiła  $\geq 9,3$  p.p., lub gdyby w grupie pertuzumabu nieakceptowalnie często obserwowano inne istotne klinicznie działania niepożądane, m. in. neutropenię, sepsę neutropeniczną lub ciężką [severe] toksycność układu oddechowego.

Badanie *CLEOPATRA* było wysokiej jakości próbą kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w której przedstawiono szczegółowy opis przepływu chorych co dodatkowo zwiększało jej wiarygodność (maksymalna ocena 5 punktów w skali Jadad). Podwójne zaślepienie (chorych i badaczy) utrzymywano odnośnie pertuzumabu do zakończenia badania (w momencie wystąpienia założonej liczby zgonów) lub jego przerwania decyzją sponsora, przy czym możliwe było wcześniejsze zniesienie zaślepienia w przypadku poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem w ocenie badacza. Szczegółową ocenę wg skali Jadad przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania *CLEOPATRA* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	blokowa, w stosunku 1:1, za pomocą systemu IVRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny (Azja, Europa, Ameryka Płn. lub Płd.), wcześniejsze leczenie (chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa vs brak leczenia)	podwójne	placebo dopasowane do pertuzumabu, (podawane w tym samym czasie i w ten sam sposób co pertuzumab); trastuzumab i docetaxel podawano bez zaślepienia	tak

IVRS – interaktywny system głosowy (ang. *Interactive Voice Response System*).

Populację ITT badania *CLEOPATRA* stanowiło 808 chorych, z czego 402 poddano randomizacji do grupy pertuzumabu, a 406 do grupy kontrolnej (populacja uwzględniona w ocenie PFS i OS). Przynajmniej 1 dawkę przydzielonych leków otrzymało 806 (99,8%) chorych, natomiast 407 i 397 odpowiednio w grupach pertuzumabu i placebo uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa w momencie pierwszego odcięcia danych w maju 2011 roku, oraz odpowiednio 408 i 396 w momencie aktualizacji tej analizy

w maju 2012 roku oraz w momencie ostatecznej analizy przeżycia (11 luty 2014 r.) (liczby te są inne od tych, które wynikałyby z randomizacji i rozpoczęcia leczenia, gdyż w kilku przypadkach w obu grupach rozpoczęto terapię inną niż przypisana, szczegóły zawiera Tabela 7).

W momencie głównej analizy PFS (ocena niezależnej komisji), po medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,3 miesiąca, leczenie przerwano u 58,0% chorych w grupie pertuzumabu i u 68,7% chorych w grupie placebo, w momencie aktualizacji analizy (OS i PFS w ocenie lokalnej; mediana okresu obserwacji wynosiła około 30 miesięcy) odsetki te wynosiły odpowiednio 74,6% i 81,8%, natomiast w momencie ostatecznej analizy (po medianie około 50 miesięcy) odpowiednio 84,1% oraz 85,0%. W obu grupach najczęściej (65,7% i 69,2%, dla aktualizacji analizy) leczenie przerwano z powodu progresji choroby. Natomiast odsetek chorych utraconych z obserwacji (lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu) w krótszym okresie obserwacji wynosił około 5%, a w dłuższym – 8% i 8,9%, przyjmując ostatecznie wartości 10,4% oraz 10,6% w momencie ostatecznej analizy (11 luty 2014 r.).

Ponadto w momencie pierwszego odcięcia danych leczenie otrzymywało 42,5% i 29,8% chorych odpowiednio w grupach pertuzumabu i placebo, a 35,8% i 40,9% pozostawało w obserwacji (w analizie przeżycia całkowitego), w przypadku drugiego odcięcia danych wartości te wynosiły odpowiednio 25,9% i 16,7% dla kontynuacji terapii oraz 38,1% i 36,5% w przypadku obserwacji chorych. W momencie ostatecznej analizy leczenie otrzymywało odpowiednio 16,7% oraz 9,1% chorych, natomiast w obserwacji pozostawało odpowiednio 31,1% oraz 25,9% chorych.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu CLEOPATRA.

Mediana okresu obserwacji [odcięcie danych] (publikacja):	19,3 miesiąca [13.05.2011 r.] (Baselga 2012)		Okolo 30 miesięcy† [14.05.2011 r.] (Swain 2013)		Okolo 50 miesięcy†† [12.02.2014 r.] (Swain 2015)	
Etap badania	Pertuzumab	Placebo	Pertuzumab	Placebo	Pertuzumab	Placebo
Skryning (luty 2008 – lipiec 2010 r.)	1196					
Włączenie i randomizacja	402	406	402	406	402	406
Ocena skuteczności klinicznej (analiza PFS/OS) (chorzy poddani randomizacji)	402	406	402	406	402	406**
Chorzy, którzy nie otrzymali leczenia	2 (0,5%*)	2 (0,5%*)	2 (0,5%*)	2 (0,5%*)	2 (0,5%*)	2 (0,5%*)
Chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leków	400 (99,5%)*^	404 (99,5%)*^^	400 (99,5%)*^	404 (99,5%)*^^	400 (99,5%)*^	404 (99,5%)*^^
Ocena bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący leczenie)	407^	397^^	408^	396^^	408^	396^^
Przerwanie leczenia	ogółem					
▪ działania niepożądane	233 (58,0%*)	279 (68,7%*)	300 (74,6%*)	332 (81,8%*)	338 (84,1%*)	345 (85,0%*)
	23 (5,7%*)	20 (4,9%*)	30 (7,5%*)	23 (5,7%*)	34 (8,5%*)	23 (5,7%*)

Mediana okresu obserwacji [odcięcie danych] (publikacja):	19,3 miesiąca [13.05.2011 r.] (Baselga 2012)		Około 30 miesięcy <sup>†</sup> [14.05.2011 r.] (Swain 2013)		Około 50 miesięcy <sup>††</sup> [12.02.2014 r.] (Swain 2015)	
Etap badania	Pertuzumab	Placebo	Pertuzumab	Placebo	Pertuzumab	Placebo
▪ zgon	7 (1,7%*)	11 (2,7%*)	7 (1,7%*)	13 (3,2%*)	7 (1,7%*)	13 (3,2%*)
▪ progresja choroby	180 (44,8%*)	227 (55,9%*)	235 (58,5%*)	271 (66,7%*)	264 (65,7%*)	281 (69,2%*)
▪ złamanie kryteriów selekcji lub protokołu	2 (0,5%*)	2 (0,5%)*‡	2 (0,5%*)	2 (0,5%)*‡	2 (0,5%*)	2 (0,5%)*‡
▪ odmowa leczenia	16 (4,0%*)	18 (4,4%*)	18 (4,5%*)	21 (5,2%*)	21 (5,2%*)	23 (5,7%*)
▪ inne	5 (1,2%)* <sup>§</sup>	1 (0,2%*)	8 (2,0%)* <sup>§</sup>	2 (0,5%)* <sup>§§</sup>	10 (2,5%)* <sup>§</sup>	3 (0,7%)* <sup>§§</sup>
Utrata z obserwacji lub wycofanie zgody	18 (4,5%*)	23 (5,7%*)	32 (8,0%*)	36 (8,9%*)	42 (10,4%*)	43 (10,6%*)
Chorzy otrzymujący leczenie w momencie odcięcia danych	171 (42,5%*)	121 (29,8%*)	104 (25,9%*)	68 (16,7%*)	67 (16,7%*)	37 (9,1%*)
Chorzy pozostający w obserwacji (analiza przeżycia całkowitego)	144 (35,8%*)	166 (40,9%*)	153 (38,1%*)	148 (36,5%*)	125 (31,1%*)	105 (25,9%*)
▪ Liczba zgonów (analiza przeżycia całkowitego)	69 (17,2%*)	96 (23,6%*)	113 (28,1%*)	154 (37,9%*)	168 (41,8%*)	221 (54,4%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† mediana okresu obserwacji w grupie pertuzumabu: 29,7 (IQR: 24,6-36,9) mies., w grupie placebo: 30,1 (IQR: 23,9-36,4) mies.;

†† mediana okresu obserwacji w grupie pertuzumabu: 49,5 (zakres: 0-70) mies., w grupie placebo 50,6 (zakres: 0-69) mies.;

^ w tym chorzy otrzymujący pertuzumab, trastuzumab i docetaksel bez randomizacji (z powodu błędu): odcięcie danych: maj 2011 r.: n = 8; maj 2012 r. i luty 2014: n = 9; w ocenie bezpieczeństwa uwzględnieni w grupie pertuzumabu;

^^ w tym 1 chory, który otrzymał leczenie placebo, trastuzumabem i docetakselem bez randomizacji (z powodu błędu) i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w grupie placebo;

‡ w tym 1 (0,2%) przypadek innego złamanie protokołu;

<sup>§</sup> w tym przypadki uznane w raporcie za brak *compliance* (brak zwrócenia przez chorego wykorzystanej, częściowo wykorzystanej lub niewykorzystanej fiolki któregośkolwiek z leków, z ang. *failure to return*): odcięcie danych maj 2011 r.: n = 2; maj 2012 r.: n = 3; luty 2014 r.: n = 4;

<sup>§§</sup> w tym 1 przypadek uznany w raporcie za brak *compliance* (brak zwrócenia przez chorego wykorzystanej, częściowo wykorzystanej lub niewykorzystanej fiolki któregośkolwiek z leków, z ang. *failure to return*);

\*\* wśród chorych z grupy kontrolnej 48 (11,8%) przeszło na terapię pertuzumabem (*cross-over*); w momencie odcięcia danych 31 (64,6%) z tych chorych żyło i otrzymywało leczenie, 15 (31,3%) żyło i uczestniczyło w ocenie przeżycia, 1 (2,1%) wycofał zgodę na dalsze leczenie i 1 (2,1%) zmarł.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu CLEOPATRA włączano dorosłych pacjentów obu płci chorych na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego przerzutowego lub nieoperacyjnego (wznowa miejscowa) raka piersi HER2-dodatniego (nadekspresja receptora lub amplifikacja genu receptora potwierdzona centralnie), ze zmianami mierzalnymi lub niemierzalnymi w ocenie lokalnej w danym ośrodku klinicznym, którzy charakteryzowali się dobrym lub bardzo dobrym stanem sprawności w ocenie ECOG.

Do badania włączano chorych, którzy nie otrzymywali leków biologicznych (w tym jakichkolwiek inhibitorów kinaz tyrozynowych, inhibitorów HER lub szczepionek), ani chemioterapii choroby przerzutowej, przy czym dopuszczano terapię hormonalną, ale nie więcej niż jednym schematem. Natomiast chorzy podlegający rekrutacji do badania mogli być wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (dopuszczano schematy z udziałem trastuzumabu), pod warunkiem, że zakończenie leczenia nastąpiło przynajmniej 12 miesięcy przed potwierdzeniem choroby przerzutowej.

Ponadto jeżeli w ramach wcześniejszej chemioterapii okołozabiegowej stosowano doksorubicynę, jej skumulowana dawka nie mogła być większa niż 360 mg/m<sup>2</sup> (lub jej ekwiwalent w przypadku zastosowania innych leków z grupy antracyklin, w monoterapii lub w skojarzeniu).

Kryteria wykluczania z badania CLEOPATRA obejmowały głównie stany kliniczne mogące utrudnić udział chorego w badaniu lub przyjmowanie przez niego ocenianych schematów leczenia, w tym stany wynikające z przebiegu lub wcześniejszej terapii raka piersi, zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, szpiku kostnego lub choroby współwystępujące (w szczególności dotyczące serca i układu sercowo-naczyniowego). Szczegóły zawiera tabela poniżej.

*Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności kliniczne pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem vs placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA.*

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak piersi HER2-dodatni</li> <li>• choroba przerzutowa lub nieoperacyjna wznowa miejscowa, wymagające zastosowania chemioterapii (w tym wyjściowe zaawansowanie w stadium IV)</li> <li>• status HER2-dodatni potwierdzony centralnie w badaniu IHC (wynik 3+) lub FISH (wynik <math>\geq 2,0</math>)</li> <li>• status receptorów hormonalnych guza oceniany lokalnie</li> <li>• zmiany mierzalne lub niemierzalne</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>\geq 50\%</math> na początku badania na podstawie echokardiografii lub MUGA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inny nowotwór w okresie wcześniejszych 5 lat (z wyjątkiem <i>in situ</i> raka szyjki macicy, raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry)</li> <li>• przerzuty do OUN (potwierdzone klinicznie lub radiologicznie); w przypadku podejrzenia przerzutów w mózgu wymagano badania CT lub MRI w ciągu 28 dni od randomizacji</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe <math>&gt; 150</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt; 100</math> mmHg), lub niestabilna dławica piersiowa</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca jakiegokolwiek stopnia wg klasyfikacji NYHA lub poważna arytmia wymagająca leczenia (z wyjątkiem migotania przedsionków, napadowego częstoskurczu nadkomorowego)</li> <li>• zawał serca w okresie 6 miesięcy od randomizacji</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>&lt; 50\%</math> w trakcie lub po zakończeniu neo- lub adjuwantowego leczenia trastuzumabem</li> <li>• duszność spoczynkowa będąca powikłaniem zaawansowanego nowotworu lub jakakolwiek inna choroba wymagająca kontynuowania przewlekłej tlenoterapii</li> <li>• obecna poważna (<i>severe</i>), niekontrolowana choroba systemowa, np. istotna klinicznie choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub metaboliczna, zaburzenia gojenia ran, wrzody, złamania kości</li> <li>• neuropatia obwodowa <math>\geq 3</math>. stopnia w momencie randomizacji</li> <li>• utrzymująca się toksyczność <math>\geq 2</math>. stopnia wcześniejszej terapii adjuwantowej</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie raka piersi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak leczenia biologicznego lub chemioterapii choroby przerzutowej</li> <li>• dozwolona 1 terapia hormonalna w leczeniu choroby przerzutowej przed randomizacją</li> <li>• dozwolona chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, z lub bez trastuzumabu, przed randomizacją (okres od zakończenia leczenia do rozpoznania choro-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza ekspozycja na doksorubicynę w skumulowanej dawce <math>&gt; 360</math> mg/m<sup>2</sup> (lub jej ekwiwalent w przypadku zastosowania innych leków z grupy antracyklin)</li> <li>• stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej lub inhibitorów receptora HER w jakimkolwiek stadium raka piersi, z wyjątkiem trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym</li> </ul>

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pozostałe	by przerzutowej $\geq 12$ miesięcy)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>stan sprawności ECOG 0-1</li> <li>pacjentki w wieku rozrodczym i/lub ich partnerzy/partnerki: gotowość do stosowania powszechnie akceptowalnych metod antykoncepcji (np. sterylizacja, antykoncepcja mechaniczna lub hormonalna, implant antykoncepcyjny) w trakcie leczenia i przez <math>\geq 6</math> miesięcy od ostatniej dawki leków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła terapia kortykosteroidami w dawce <math>&gt; 10</math> mg/dzień ekwiwalentu metyloprednizolonu (z wyjątkiem wziewnych)</li> <li>podanie dożylnie antybiotyku z powodu zakażenia w okresie 14 dni od randomizacji</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek leczenia będącego w fazie badań w okresie 28 dni od randomizacji</li> <li>zaburzenia czynności narządów wewnętrznych (nerek, wątroby) lub szpiku kostnego na podstawie odpowiednich badań laboratoryjnych w okresie 28 dni przed randomizacją</li> <li>potwierdzone zakażenie HIV, HBV lub HCV</li> <li>poważny zabieg chirurgiczny (lub spodziewana konieczność jego wykonania), albo istotny uraz (<i>traumatic injury</i>) w okresie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia</li> <li>potwierdzona nadwrażliwość na którykolwiek z ocenianych leków</li> <li>niekontrolowany stan kliniczny, który mógłby ograniczać możliwość przyjmowania badanej interwencji</li> <li>brak możliwości lub gotowości do przestrzegania zasad protokołu (w ocenie badacza)</li> <li>ciąża lub laktacja</li> </ul>

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badania *CLEOPATRA* zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki chorych otrzymujących pertuzumab lub placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem) były porównywalne, co świadczy o poprawnym przeprowadzeniu procesu randomizacji i dobrym zbalansowaniu ocenianych grup.

Populację opisywanego badania stanowiły w przeważającej większości kobiety o medianie wieku wynoszącej 54 lata (w grupie placebo włączono 2 [0,5%] mężczyzn). Oceniani chorzy odznaczali się bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności w ocenie ECOG (stopień 0 lub 1), co wynikało z przyjętych kryteriów włączenia, jedynie około 0,5% populacji ogółem miało gorszą ocenę sprawności ( $\geq 2$ . stopień). Wyjściowo u większości uczestników badania dominowały (około 78%) przerzuty w narządach trzewnych. U prawie połowy pacjentów (48%) potwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych (estrogenowych, progesteronowych lub obu jednocześnie) w ocenie lokalnej. Ponadto około 47% chorych otrzymało wcześniej przynajmniej 1 rodzaj chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Najczęściej stosowano antracykliny (39%), a porównywalnie często leki hormonalne (25%) i taksany (23%); trastuzumab otrzymywało wcześniej około 11% osób włączonych.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA.

Charakterystyka		Pertuzumab	Placebo
Liczba chorych		402	406
Liczba mężczyzn (%)		0 (0%)	2 (0,5%)*
Mediana wieku (zakres) [lata]		54,0 (22-82)	54,0 (27-89)
Wiek, n (%)	< 65 lat	342 (85,1%**)	339 (83,5%**)
	≥ 65 lat	60 (14,9%**)	67 (16,5%**)
Rasa, n (%)	azjatycka	128 (31,8%)	133 (32,8%)
	czarna	10 (2,5%)	20 (4,9%)
	biała	245 (60,9%)	235 (57,9%)
	inna	19 (4,7%)	18 (4,4%)
Region geograficzny, n (%)	Azja	125 (31,1%)	128 (31,5%)
	Europa	154 (38,3%)	152 (37,4%)
	Ameryka Płn.	67 (16,7%)	68 (16,7%)
	Ameryka Płd.	56 (13,9%)	58 (14,3%)
Status ECOG, n (%)	0	274 (68,2%)	248 (61,1%)
	1	125 (31,1%)	157 (38,7%)
	≥ 2	3 (0,7%)^	1 (0,2%)^
Choroby współistniejące**, n (%)	obecnie	291 (72,4%)	272 (70,0%)
	w przeszłości	110 (27,4%)	128 (31,5%)
Przerzuty choroby, n (%)	inne niż trzewne	88 (21,9%)	90 (22,2%)
	trzewne	314 (78,1%)	316 (77,8%)
Ekspresja receptorów hormonalnych^^, n (%)	tak	189 (47,0%)	199 (49,0%)
	nie	212 (52,7%)	196 (48,3%)
	nieznana	1 (0,2%)	11 (2,7%)
Status HER2 w ocenie IHC, n (%)	0 lub 1+	4 (1,0%)	2 (0,5%)
	2+	47 (11,7%)	32 (7,9%)
	3+	350 (87,1%)	371 (91,4%)
	bd.	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Status HER2 w ocenie FISH, n (%)	HER2-dodatni	384 (95,5%)	383 (94,3%)
	HER2-ujemny	1 (0,2%)	4 (1,0%)
	bd.	17 (4,2%)	19 (4,7%)
Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, n (%)	nie	218 (54,2%)	214 (52,7%)
	tak <sup>§</sup>	184 (45,8%)	192 (47,3%)
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, n (%)	antracykliny	150 (37,3%)	164 (40,4%)
	leki hormonalne	106 (26,4%)	97 (23,9%)
	taksany	91 (22,6%)	94 (23,2%)

Charakterystyka	Pertuzumab	Placebo
trastuzumab	47 (11,7%)	41 (10,1%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	171 (42,5%)**	175 (43,1%)**

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* obliczono na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Miles 2013*;

^ naruszenie protokołu – zgodnie z kryteriami włączenia chorzy musieli charakteryzować się stopniem 0 lub 1 w skali ECOG;

^^ ekspresja receptorów estrogenowych lub progesteronowych, lub obu jednocześnie;

§ chorzy mogli otrzymać więcej niż 1 rodzaj chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej.

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *CLEOPATRA* oceniano terapię trójlekową pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem, którą porównywano z takim samym leczeniem, ale bez pertuzumabu. W celu utrzymania podwójnego zaślepienia stosowano odpowiednio dopasowane placebo. Wszystkie leki administrowano w 3-tygodniowych cyklach terapeutycznych do momentu stwierdzenia przez badacza radiologicznej lub klinicznej progresji choroby, lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku docetakselu zalecano co najmniej 6 cykli leczenia; ostatecznie mediana terapii tym lekiem wyniosła 8 cykli w obu grupach.

Pertuzumab (placebo) oraz trastuzumab stosowano w dawkach wysycających w 1. cyklu, oraz w dawkach podtrzymujących w kolejnych cyklach. Zgodnie z protokołem nie było dozwolone modyfikowanie dawkowania, a jedyną dopuszczalną modyfikacją schematu podawania wymienionych interwencji było opóźnienie kolejnej dawki w celu kontroli określonych działań niepożądanych (przy czym jeśli trwało ono dłużej niż 2 cykle wówczas całkowicie przerywano podawanie wszystkich leków, w tym docetakselu). Natomiast w przypadku docetakselu możliwe było zwiększenie wyjściowej dawki (z 75 do 100 mg/m<sup>2</sup>), w sytuacji dobrej tolerancji  $\geq 1$  cyklu leczenia, lub zredukowanie stosowanej dawki o 25% w celu kontroli toksyczności. Ponadto możliwe było całkowite przerwanie podawania docetakselu i kontynuowanie pozostałych leków.

W ramach terapii dodatkowej chorzy mogli otrzymywać opiekę medyczną zgodnie ze standardami klinicznymi danego ośrodka w razie konieczności, a także mogli kontynuować wcześniejsze leczenie chorób współwystępujących (np. steroidy wziewne w przypadku astmy). Ponadto dopuszczano możliwość stosowania premedykacji przed wlewem pertuzumabu/trastuzumabu i docetakselu oraz G-CSF w celu kontroli działań niepożądanych (zastosowany u 28% chorych w grupie pertuzumabu i 26% w grupie kontrolnej). Chorzy, u których wyjściowo występowały przerzuty w kościach, w trakcie leczenia mogli być poddawani radioterapii paliatywnej; wystąpienie nowych zmian kostnych uznawano jako progresję choroby według kryteriów RECIST.

Szczegółowy opis procedur medycznych stosowanych w badaniu CLEOPATRA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA.

Opis interwencji	Interwencja	Komparator
<b>Schemat leczenia</b>	<u>pertuzumab</u> + <u>trastuzumab</u> + <u>docetaksel</u> , do wystąpienia progresji choroby w ocenie lokalnej badacza (radiologicznej lub klinicznej) lub nieakceptowalnej toksyczności	<u>placebo</u> (dopasowane do pertuzumabu) + <u>trastuzumab</u> + <u>docetaksel</u> , do wystąpienia progresji choroby w ocenie lokalnej badacza (radiologicznej lub klinicznej) lub nieakceptowalnej toksyczności
<b>Dawkowanie leków</b>	Wszystkie leki podawano dożylnie w 3-tygodniowych cyklach†:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>pertuzumab</u> (<u>placebo</u>): jednorazowo dawka wysycająca 840 mg (1. dnia 1. cyklu‡), następnie 420 mg w kolejnych cyklach</li> <li><u>trastuzumab</u>: jednorazowo dawka wysycająca 8 mg/kg (2. dnia 1. cyklu‡), następnie 6 mg/kg w kolejnych cyklach</li> <li><u>docetaksel</u>: 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (2. dnia cyklu‡), zalecana liczba cykli ≥ 6</li> </ul>	
<b>Modyfikacja leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>pertuzumab</u> (<u>placebo</u>) i <u>trastuzumab</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwe opóźnienie kolejnej dawki leku w celu kontroli toksyczności (działań niepożądanych związanych z sercem lub mielosupresji)</li> <li>brak możliwości redukcji dawki</li> <li>pominięcie cyklu leczenia (okres pomiędzy kolejnymi dawkami leków ≥ 6 tygodni) → ponowne zastosowanie dawki wysycającej oraz wyjściowego schematu leczenia wszystkimi lekami</li> <li>wstrzymanie podawania pertuzumabu (<u>placebo</u>) lub docetakselu dłużej niż przez &gt; 2 cykle → całkowite zakończenie stosowania wszystkich leków (w tym docetakselu)</li> </ul> </li> <li><u>docetaksel</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwe zwiększenie dawki do 100 mg/m<sup>2</sup> w przypadku dobrej tolerancji leczenia<sup>^</sup> w ocenie badacza</li> <li>redukcja stosowanej dawki (75 lub 100 mg/m<sup>2</sup>) o 25% w celu kontroli toksyczności (z 75 do 55 mg/m<sup>2</sup> lub jeśli zwiększono dawkę w sytuacji dobrej tolerancji – ze 100 do 75 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>możliwe przerwanie leczenia z powodu toksyczności i jednoczesne kontynuowanie pertuzumabu (<u>placebo</u>) i trastuzumabu do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Dodatkowe leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>dozwolone</b>: w razie konieczności rutynowa opieka medyczna zgodna ze standardem klinicznym ośrodka (w tym m. in. przetoczenie krwi i produktów krwiopochodnych, antybiotykoterapia), kontynuowanie wcześniejszego leczenia chorób współwystępujących; dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> <li><u>leki stosowane w prewencji reakcji związanych z wlewem pertuzumabu lub trastuzumabu</u> (w tym paracetamol/acetaminofen lub inne leki przeciwbólowe), difenhydramina, chlorfeniramina lub inne leki przeciwhistaminowe, premedykacja steroidami przed podaniem docetakselu i leki przeciwymiotne, leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), G-CSF<sup>^^</sup> w celu kontroli działań niepożądanych, steroidy wziewne w terapii astmy, bisfosfoniary (dopuszczalne w ocenie badacza)</li> <li><u>leczenie paliatywne</u>: jakiegokolwiek zabiegi diagnostyczne, terapeutyczne lub chirurgiczne stosowane w trakcie badania, radioterapia paliatywna – dozwolona wyłącznie u chorych ze zmianami kostnymi na początku leczenia (nową zmianę kostną wymagającą naświetleń uwzględniano w badaniu jako progresję choroby wg kryteriów RECIST)</li> </ul> </li> <li><b>zabronione</b>: leczenie systemowe inne niż stosowane w badaniu (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia) lub jakiegokolwiek inna terapia niesprecyzowana w protokole, leki eksperymentalne, rozpoczęcie stosowania leków ziołowych w terapii przeciwnowotworowej (dozwolone kontynuowanie, jeśli rozpoczęcie nastąpiło przed włączeniem)</li> <li><b>leki niezalecane z powodu ryzyka wystąpienia immunosupresji</b>: kortykosteroidy (w terapii długoterminowej lub w wysokich dawkach), inhibitory TNF-α, przeciwciała anti-T (<i>anti-T-cell antibody</i>)</li> </ul>	
<b>Dalsze leczenie przerzutowego raka piersi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>możliwość rozpoczęcia II linii leczenia choroby przerzutowej po zakończeniu schematów leczenia ocenianych w badaniu (kontynuacja obserwacji chorych pod względem przeżycia całkowitego i ewentualnie progresji choroby w ocenie niezależnej komisji [jeśli nie została wcześniej stwierdzona])</li> </ul>	



Opis interwencji	Interwencja	Komparator
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zabroniony <i>cross over</i> chorych z placebo na pertuzumab do zakończenia badania (lub przerwania przez sponsora)</li> </ul>	

† całkowity okres leczenia zdefiniowano jako czas od dnia otrzymania pierwszej dawki leków do 42 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leków;

‡ w przypadku dobrej tolerancji 1. cyklu leczenia, w kolejnych cyklach pertuzumab (placebo) i pozostałe leki mogły być podawane 1. dnia cyklu; w sytuacji braku tolerancji tej zmiany możliwe było ponowne wdrożenie wyjściowego schematu podawania leków;

^ określonej jako  $\geq 1$  cykl leczenia bez następujących działań niepożądanych: gorączka neutropeniczna, neutropenia 4. stopnia występująca przez  $> 5$  dni lub ANC  $< 100/\mu\text{l}$  przez dłużej niż 1 dzień, lub inne niehematologiczne działania niepożądane  $> 2.$  stopnia;

^^ zastosowany u 28% (113/402) i 26% (107/406) chorych odpowiednio w grupach pertuzumabu i placebo (populacja ITT).

W momencie głównej analizy PFS, po medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,3 miesiąca, mediana okresu leczenia w grupie pertuzumabu wynosiła około 18 miesięcy, a w grupie kontrolnej 12 miesięcy. W momencie końcowej analizy, mediany okresu leczenia w obu grupach wynosiły odpowiednio 24 i 15 miesięcy. Odsetek chorych, u których zwiększono dawkę docetakselu wynosił około 12% w grupie pertuzumabu i 15% w grupie kontrolnej, z kolei około 25% pacjentów w obu grupach wymagało redukcji dawki tego leku; różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Szczegóły dotyczące ekspozycji chorych na leczenie w badaniu CLEOPATRA zawiera tabela poniżej.

Tabela 11. Ekspozycja chorych na leczenie w badaniu CLEOPATRA.

Oceniany parametr dotyczący schematu leczenia	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	Placebo + trastuzumab + docetaxel
<b>Mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca (N = 407 vs N = 397) (Baselga 2012)</b>		
<i>Wszystkie leki</i>		
Mediana (zakres) liczby cykli leczenia/pacjenta	18 (1-56)	15 (1-50)
Mediana okresu leczenia [mies.]	18,1	11,8
<i>Docetaxel</i>		
Mediana (zakres) liczby cykli leczenia/pacjenta	8 (1-35)	8 (1-41)
Mediana intensywności dawki [ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{tydz.}$ ]	24,6	24,8
Zwiększenie dawki do $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , n (%)	48 (11,8%) <sup>^</sup>	61 (15,4%) <sup>^</sup>
<b>Mediana (IQR) okresu obserwacji: 29,7 (24,6-36,9) mies. vs 30,1 (23,9-36,4) mies. (N = 408 vs N = 396) (Swain 2013)</b>		
<i>Wszystkie leki</i>		
Mediana (IQR) liczby cykli leczenia/pacjenta	24 (11-38)	15 (9-29)
Mediana (IQR) okresu leczenia [mies.]	17,4 (8,5-26,3)	11,4 (6,8-21,0)
<i>Docetaxel</i>		
Mediana (IQR) liczby cykli leczenia/pacjenta	8 (6-10)	8 (6-10)
Mediana intensywności dawki docetakselu [ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{tydz.}$ ]	24,6 (22,9-25,2)	24,8 (23,0-25,5)
Zwiększenie dawki docetakselu do $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , n (%)	49 (12%) <sup>^</sup>	60 (15%) <sup>^</sup>

Oceniany parametr dotyczący schematu leczenia	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	Placebo + trastuzumab + docetaksel
Redukcja dawki docetakselu do < 75 mg/m <sup>2</sup> , n (%)	104 (25%) <sup>^</sup>	90 (23%) <sup>^</sup>
Odsetek cykli opóźnionych, przerwanych całkowicie lub okresowo i cykli z redukcją intensywności wlewu	13%	12%
<b>Mediana (zakres) okresu obserwacji: 49,5 (0; 70) mies. vs 50,6 (0; 69) mies. (N = 408 vs N = 396) (Swain 2015)</b>		
<b>Wszystkie leki</b>		
Mediana (zakres) liczby cykli leczenia/pacjenta	24 (1-96)	15 (1-67)
Mediana (zakres) liczby cykli leczenia/pacjenta u chorych przechodzących z grupy kontrolnej na pertuzumab	22,5 (1-28)	
<b>Docetaksel</b>		
Mediana (IQR) liczby cykli leczenia/pacjenta	8 (bd.)	8 (bd.)

<sup>^</sup> różnica między grupami nieistotna statystycznie na podstawie obliczeń autorów raportu.

W obu grupach po przerwaniu leczenia przez badacza chorzy mogli rozpocząć II linię leczenia choroby przerzutowej (kontynuowano przy tym obserwację zdarzeń w niezależnej analizie PFS i analizie OS), z tym że zabronione było ponowne stosowanie pertuzumabu. Ogółem w momencie aktualizacji analizy terapię przerwano u odsetka chorych wynoszącego 74% (298/402) w grupie pertuzumabu i 83% (338/406) w grupie kontrolnej, z czego odpowiednio 76% (228/298) i 77% (260/338) rozpoczęło II linię leczenia. Schematy leczenia stosowane w ramach dalszej terapii przerzutowego raka piersi były zbliżone pomiędzy grupami, najczęściej stosowano leki celowane molekularnie na receptor HER2 (z wyjątkiem pertuzumabu), odpowiednio u 71% i 68% chorych. Po zniesieniu zaślepienia w badaniu (na podstawie drugiej analizy *interim*), chorzy z grupy kontrolnej mogli otrzymać terapię pertuzumabem. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

*Tabela 12. Leki stosowane w II linii leczenia przeciwnowotworowego u chorych, którzy przerwali terapię ocenianą w badaniu CLEOPATRA.*

Oceniany parametr	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel		Placebo + trastuzumab + docetaksel		Istotność statystyczna różnic między grupami
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Mediana (IQR) okresu obserwacji: 29,7 (24,6-36,9) mies. vs 30,1 (23,9-36,4) mies. (N = 408 vs N = 396) (Swain 2013)</b>					
Przerwanie leczenia ocenianego w badaniu (ITT)	402	298 (74%) <sup>^</sup>	406	338 (83%) <sup>^</sup>	IS
Rozpoczęcie ≥ 1 schematu II linii leczenia choroby przerzutowej	298	225 (76%)	338	260 (77%)	NS
<i>w tym:</i>					
▪ terapia celowana molekularnie anty-HER2‡	225	160 (71%)	260	178 (68%)	NS
▪ trastuzumab	225	106 (47%)	260	104 (40%)	NS
▪ lapatynib	225	93 (41%)	260	114 (44%)	NS
▪ trastuzumab emtanzyna	225	21 (9%)	260	26 (10%)	NS

Oceniany parametr	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel		Placebo + trastuzumab + docetaksel		Istotność statystyczna różnic między grupami
	N	n (%)	N	n (%)	
▪ kapecytabina	225	113 (50%)	260	140 (54%)	NS
▪ winorelbina	225	51 (23%)	260	70 (27%)	NS
▪ cyklofosfamid	225	30 (13%)	260	43 (17%)	NS
▪ doksorubicyna	225	29 (13%)	260	46 (18%)	NS
▪ paklitaksel	225	21 (9%)	260	32 (12%)	NS
▪ docetaksel	225	13 (6%)	260	11 (4%)	NS
<b>Mediana (zakres) okresu obserwacji: 49,5 (0-70) mies. vs 50,6 (0-69) mies. (N = 408 vs N = 396) (Swain 2015)</b>					
Przerwanie leczenia ocenianego w badaniu (ITT)	402	335 (83,3%*) <sup>^</sup>	406	369 (90,9%*) <sup>^</sup>	IS
Rozpoczęcie ≥ 1 schematu II linii leczenia choroby przerzutowej	335	258 (77,0%)	369	291 (78,9%)	NS
<i>w tym:</i>					
▪ terapia celowana molekularnie anty-HER2 <sup>‡</sup>	258	188 (72,9%)	291	208 (71,5%)	NS
○ trastuzumab	258	117 (45,3%)	291	121 (41,6%)	NS
○ pertuzumab	258	2 (0,8%)	291	4 (1,4%)	NS
○ lapatynib	258	124 (48,1%)	291	142 (48,8%)	NS
○ trastuzumab emtanzyna	258	32 (12,4%)	291	34 (11,7%)	NS
▪ kapecytabina	258	142 (55,0%)	291	170 (58,4%)	NS
▪ winorelbina	258	67 (26,0%)	291	88 (30,2%)	NS
▪ doksorubicyna	258	41 (15,9%)	291	56 (19,2%)	NS
▪ cyklofosfamid	258	41 (15,9%)	291	49 (16,8%)	NS
▪ taksany	258	39 (15,1%)	291	56 (19,2%)	NS
▪ leczenie hormonalne	258	69 (26,7%)	291	56 (19,2%)	IS

<sup>^</sup> przedstawione dane nie zgadzają się z liczbą chorych przerywających leczenie, którą przedstawiono na wykresie przepływu pacjentów w badaniu;

<sup>‡</sup> z wyjątkiem pertuzumabu.

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

Ocenę przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) przeprowadzono w badaniu CLEOPATRA w populacji ITT, a więc u wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji. Analizę odpowiedzi na leczenie wykonano w obrębie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą.

W opisywanym badaniu zaplanowano włączenie populacji 800 chorych, z założeniem wykonania głównej analizy PFS po odnotowaniu 381 przypadków progresji choroby lub zgonu w ocenie niezależnej komisji, co miało zapewnić 80% moc statystyczną próby w wykazaniu 33% poprawy w przeżyciu bez progresji w grupie pertuzumabu w odniesieniu do grupy placebo. Analizę przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca (data odcięcia danych: 13 maja 2011 roku).

Autorzy badania zaplanowali również dwie wstępne (*interim*) analizy przeżycia całkowitego z zastosowaniem kryteriów O'Brien-Fleminga (przyjętych w oparciu o liczbę i odsetek zdarzeń raportowanych dla obu analiz). W przypadku niespełnienia założonych wartości progowych O'Brien-Fleminga, chorzy kontynuowali leczenie aż do momentu ostatecznej analizy OS, która miała nastąpić w momencie wystąpienia 385 zgonów, co miało zapewnić 80% moc statystyczną próby w wykazaniu 33% poprawy w przeżyciu całkowitym w grupie pertuzumabu.

Pierwszą analizę wstępną dotyczącą OS wykonano w momencie przeprowadzania głównej analizy PFS (data odcięcia danych: 13 maja 2011 roku), po wystąpieniu 43% (165/385) założonej liczby zgonów dla analizy końcowej (*final analysis*). Przyjęto następujące wartości progowe O'Brien-Fleminga:  $HR \leq 0,603$  i  $p \leq 0,0012$ .

Drugą analizę wykonano po odnotowaniu 69% (267/385) zgonów, po okresie obserwacji o medianie około 30 miesięcy w obu grupach (data odcięcia danych: 14 maja 2012 roku). Odnotowana liczba zgonów była wystarczająca do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami na korzyść pertuzumabu w oparciu o przyjęte kryteria O'Brien-Fleminga ( $HR \leq 0,739$  i  $p \leq 0,0138$ ). Z tego względu zdecydowano, że końcowa analiza OS będzie miała jedynie charakter opisowy. Dane na temat ostatecznej analizy OS przedstawiono w publikacji Swain 2015.

Należy zaznaczyć, że kontynuowanie lub przerwanie leczenia z powodu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności zależało od decyzji badacza. Mimo to ocena niezależnej komisji mogła trwać nadal do momentu stwierdzenia przez nią progresji choroby.

### 1.5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) stanowiło główny punkt końcowy badania CLEOPATRA. Zostało ono zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej radiograficznie progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST) lub do zgonu w okresie 18 miesięcy po ostatniej niezależnej ocenie nowotworu. W przypadku chorych, u których nie została wykonana niezależna ocena radiologiczna nowotworu lub którzy nie zmarli w okresie 18 miesięcy od ostatniej oceny nowotworu, dane były cenzorowane na dzień ostatniej dostępnej niezależnej oceny nowotworu, której wyniki mogły zostać wykorzystane w analizie. Za progresję choroby uznawano także nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych potwierdzone cytologicznym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Uzyskane dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).

Parametr	PERT + TRAS + DOC		PBO + TRAS + DOC		HR (95% CI); p
	mediana PFS [miesiące]	liczba zdarzeń (%)	mediana PFS [miesiące]	liczba zdarzeń (%)	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca, Baselga 2012)</b>					
Ocena niezależna	18,5	bd.	12,4	bd.	<b>0,62 (0,51; 0,75); p &lt; 0,001</b>
Ocena badaczy	18,5	bd.	12,4	bd.	<b>0,65 (0,54; 0,78); p &lt; 0,001</b>
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy, Swain 2013)</b>					
Ocena badaczy	18,7 (95% CI: 16,6; 21,6)	257/402 (63,9%)	12,4 (95% CI: 10,4; 13,5)	296/406 (72,9%)	<b>0,69 (0,58; 0,81); IS</b>
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy, Swain 2015)</b>					
Ocena badaczy	18,7	284/402 (70,6%)	12,4	320/406 (78,8%)	<b>0,68 (0,58; 0,80); p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
IS istotnie statystycznie.

W **ocenie niezależnej** wykazano, że stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby o 6,1 miesiąca w porównaniu do leczenia trastuzumabem i docetakselem – mediany PFS wyniosły odpowiednio 18,5 vs 12,4 miesiąca. Obliczony hazard względny wskazuje istotnie mniejsze (o 38%) ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie, w grupie chorych leczonych pertuzumabem w porównaniu do pacjentów z grupy placebo, HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p < 0,001.

Wyniki uzyskane w **ocenie badaczy** były zgodne z tymi z oceny niezależnej (okres obserwacji o medianie 19,3 miesiąca): HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), p < 0,001. Potwierdzono to w okresie obserwacji

o medianie 30 miesięcy: HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81) oraz w ostatecznej analizie (50 miesięcy), w której pertuzumab istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby o 6,3 miesiąca (18,7 vs 12,4), a ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie było o 32% mniejsze w tej grupie w porównaniu do kontroli: HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,80),  $p < 0,001$ .

#### 1.5.4.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach

Dodatkowo w badaniu *CLEOPATRA* przedstawiono informacje na temat przeżycia całkowitego w poszczególnych podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na obecność neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii, umiejscowienie przerzutów, region geograficzny, wiek, rasę lub grupę etniczną, status receptorów hormonalnych oraz status HER2. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Należy jednak zaznaczyć, że przeprowadzona analiza w podgrupach ma mniejszą wiarygodność i charakteryzuje się szeregiem ograniczeń, na które wskazywali również sami autorzy próby *CLEOPATRA*, dyskutując uzyskane wyniki. Podgrupy rozważane w analizie przeżycia (w tym subpopulacje z przerzutami trzewnymi lub ich brakiem) zostały wcześniej zdefiniowane w protokole badania, jednak analiza w podgrupach była eksploracyjna i nie posiadała mocy do oceny statystycznej istotności różnic. Liczba zdarzeń w poszczególnych podgrupach była niska, co uniemożliwia wykazanie istotnych różnic, mimo obecnego trendu wskazującego na większą korzyść ze stosowania pertuzumabu. Analiza podgrup charakteryzuje się niższą wiarygodnością od analizy w populacji ITT, a uzyskane wyniki zawsze należy traktować z większą ostrożnością. Ponadto w badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji populacji randomizowanej ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych. Stratyfikacja populacji badanej na warstwy ma na celu zachowanie równowagi rozłożenia danego czynnika i wyeliminowanie jego działania zakłócającego wyniki badania. Brak stratyfikacji ze względu na przerzuty trzewne zwiększa zatem ryzyko wystąpienia przypadkowych różnic w rozkładzie charakterystyk wyjściowych w porównywanych ramionach leczenia w analizowanych podgrupach.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby – wyniki w podgrupach; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie *CLEOPATRA* (Baselga 2012, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2015).

Podgrupa	Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (okres obserwacji: 19,3 miesiąca), <i>Baselga 2012</i>		Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (okres obserwacji: 30 miesięcy), <i>Swain 2013</i>		Data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r. (okres obserwacji: 50 miesięcy), <i>Swain 2015</i>		
	N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p	
<b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC</b>							
<b>Ogółem</b>	<b>808</b>	<b>0,63 (0,52; 0,76); IS</b>	<b>808</b>	<b>0,69 (0,58; 0,81); IS</b>	<b>808</b>	<b>0,68 (0,58; 0,80); IS</b>	
Stosowanie neoadjuwan-	Nie	432	0,63 (0,49; 0,82); IS	432	0,67 (0,54; 0,85); IS	432	0,66 (0,53; 0,82); IS

Podgrupa		Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (okres obserwacji: 19,3 miesiąca), <i>Baseline 2012</i>		Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (okres obserwacji: 30 miesięcy), <i>Swain 2013</i>		Data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r. (okres obserwacji: 50 miesięcy), <i>Swain 2015</i>	
		N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p
towej lub adjuwantowej chemioterapii	Tak	376	<b>0,61 (0,46; 0,81); IS</b>	376	<b>0,70 (0,55; 0,90); IS</b>	376	<b>0,71 (0,56; 0,90); IS</b>
Wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa chemioterapii	Z trastuzumabem	88	0,62 (0,35; 1,07); NS <sup>^</sup>	88	bd.	bd.	bd.
	Bez trastuzumabu	288	<b>0,60 (0,43; 0,83); IS<sup>^^</sup></b>	288	bd.	bd.	bd.
	Europa	306	<b>0,72 (0,53; 0,97); IS</b>	306	<b>0,70 (0,53; 0,91); IS</b>	306	<b>0,72 (0,55; 0,93); IS</b>
Region geograficzny	Ameryka Północna	135	<b>0,51 (0,31; 0,84); IS</b>	135	<b>0,60 (0,40; 0,91); IS</b>	135	<b>0,52 (0,35; 0,78); IS</b>
	Ameryka Południowa	114	<b>0,46 (0,27; 0,78); IS</b>	114	<b>0,54 (0,34; 0,85); IS</b>	114	<b>0,60 (0,39; 0,91); IS</b>
	Azja	253	<b>0,68 (0,48; 0,95); IS</b>	253	0,81 (0,60; 1,10); NS	253	0,77 (0,58; 1,03); NS
Wiek	< 65 lat	681	<b>0,65 (0,53; 0,80); IS<sup>†</sup></b>	681	<b>0,72 (0,60; 0,87); IS</b>	681	<b>0,72 (0,61; 0,86); IS</b>
	≥ 65 lat	127	<b>0,52 (0,31; 0,86); IS<sup>†</sup></b>	127	<b>0,49 (0,31; 0,76); IS</b>	127	<b>0,50 (0,32; 0,77); IS</b>
	< 75 lat	789	<b>0,64 (0,53; 0,78); IS</b>	789	<b>0,69 (0,59; 0,82); IS</b>	789	<b>0,69 (0,58; 0,81); IS</b>
	≥ 75 lat	19	0,55 (0,12; 2,54); NS	19	0,62 (0,16; 2,40); NS	19	0,62 (0,16; 2,40); NS
Rasa lub grupa etniczna	biała	480	<b>0,62 (0,49; 0,80); IS</b>	480	<b>0,65 (0,52; 0,80); IS</b>	480	<b>0,65 (0,53; 0,80); IS</b>
	czarna	30	0,64 (0,23; 1,79); NS	30	0,50 (0,16; 1,54); NS	30	0,54 (0,19; 1,51); NS
	azjatycka	261	<b>0,68 (0,49; 0,95); IS</b>	261	0,81 (0,60; 1,10); NS	261	0,77 (0,58; 1,18); NS
	inna**	37	0,39 (0,13; 1,18); NS	37	0,47 (0,20; 1,10); NS	37	0,45 (0,20; 1,01); NS
Umiejscowienie przerzutów	Przerzuty do narządów trzewnych	630	<b>0,55 (0,45; 0,68); IS</b>	630	<b>0,63 (0,53; 0,76); IS</b>	630	<b>0,64 (0,53; 0,76); IS</b>
	Przerzuty poza narządy trzewne	178	0,96 (0,61; 1,52); NS	178	0,89 (0,61; 1,31); NS	178	0,83 (0,58; 1,18); NS
Status receptorów hormonalnych	ER-dodatni, PgR-dodatni lub oba	388	<b>0,72 (0,55; 0,95); IS</b>	388	<b>0,76 (0,60; 0,97); IS</b>	388	<b>0,73 (0,58; 0,91); IS</b>
	ER- i PgR-	408	<b>0,55 (0,42; 0,72); IS</b>	408	<b>0,62 (0,49; 0,78); IS</b>	408	<b>0,64 (0,51; 0,81); IS</b>
	ER i PgR nieznanymi	12	–	12	179E6*	bd.	bd.
Status HER2	IHC 3+	721	<b>0,60 (0,49; 0,74); IS</b>	721	<b>0,66 (0,55; 0,79); IS</b>	721	<b>0,66 (0,55; 0,78); IS</b>
	FISH+	767	<b>0,64 (0,53; 0,78); IS</b>	767	<b>0,70 (0,59; 0,83); IS</b>	767	<b>0,68 (0,58; 0,81); IS</b>

<sup>^</sup> w grupie pertuzumabu mediana PFS wynosiła 16,9 miesiąca, a w grupie placebo 10,4 miesiąca;

<sup>^^</sup> w grupie pertuzumabu mediana PFS wynosiła 21,6 miesiąca, a w grupie placebo 12,6 miesiąca;

<sup>†</sup> w publikacji *Miles 2013* podano, że w podgrupie pacjentów w wieku < 65 lat leczonych pertuzumabem mediana czasu do progresji choroby wynosiła 17,2 miesiąca, zaś w grupie placebo 12,5 miesiąca, z kolei w podgrupie chorych w wieku ≥ 65 lat leczonych pertuzumabem mediana czasu do progresji choroby wynosiła 21,6 miesiąca, zaś w grupie placebo 10,4 miesiąca;

\* ze względu na małą grupę obliczenie wartości HR było niemożliwe;

\*\* Indianie i rdzenni mieszkańcy Alaski;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych podgrup pertuzumab istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną. Ze względu na niskie liczebności i ograniczenie mocy statystycznej obliczeń, w podgrupie w wieku  $\geq 75$  lat ( $n = 19$ ), rasy czarnej ( $n = 30$ ), rasy azjatyckiej w okresie obserwacji 30 i 50 miesięcy ( $n = 261$ ), czy Indian ( $n = 37$ ), odnotowane wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej, ale liczbowo były zbliżone do populacji ogólnej, potwierdzając skuteczność pertuzumabu.

Podobnie u chorych z wcześniejszą terapią adjuwantową lub neoadjuwantową z udziałem trastuzumabu ( $n = 88$ ), wynik nie osiągnął progu istotności, niemniej wartości liczbowe ( $HR = 0,62$ ) są zbliżone do podgrupy bez wcześniejszego zastosowania trastuzumabu ( $HR = 0,60$ ), wskazując na skuteczność pertuzumabu w populacji otrzymującej trastuzumab na wcześniejszych etapach leczenia.

W przypadku pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne ( $n = 178$ ) nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, wartość hazardu względnego odnotowana w pierwszej analizie wyniosła 0,96, natomiast w końcowej – 0,83. Autorzy zaznaczyli jednak, że w tej podgrupie niewielu pacjentów zmarło (58/178 [32,6%]), a przeżycie całkowite było długie – mediana nie osiągnięta w grupie pertuzumabu vs 61,5 miesiąca w kontroli.

Należy zaznaczyć, że w analizie w podgrupach dla oceny PFS nie wykazano istotnej interakcji w przypadku poszczególnych charakterystyk wyjściowych, w tym również dla umiejscowienia przerzutów (w narządach trzewnych lub poza nimi) - nie wykazano więc, by wynik HR dla PFS w całej populacji różnił się od wyniku w tych podgrupach, czyli również nie różnił się statystycznie od wyniku w podgrupie chorych z brakiem przerzutów trzewnych. Brak istotnego wyniku w podgrupie z przerzutami poza narządy trzewne nie oznacza więc braku rzeczywistej korzyści w takiej podgrupie, być może jest ona słabsza niż w grupie z przerzutami trzewnymi, ale wyniki przeprowadzonej analizy tylko sugerują taką możliwość a nie pozwalają jej definitywnie stwierdzić.

Dodatkowo w publikacji *Baselga 2014*, w której oceniano przydatność predykcyjną biomarkerów związanych ze szlakiem komórkowym receptora HER2, autorzy wnioskują, że pertuzumab wykazuje korzystny wpływ na przeżycie wolne od progresji choroby niezależnie od analizowanych podtypów oraz polimorfizmów biomarkerów ( $HR < 1,0$ ).

#### 1.5.4.2. Przeżycie całkowite (OS)

Dodatkowym punktem końcowym w badaniu *CLEOPATRA* była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*), które zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu. Informacje przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 15. Przeżycie całkowite; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).

Analiza	PERT + TRAS + DOC		PBO + TRAS + DOC		HR (95% CI); p
	mediana OS [miesiące]	liczba zdarzeń (%)	mediana OS [miesiące]	liczba zdarzeń (%)	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca, Baselga 2012)</b>					
Analiza główna	bd.	69/402 (17,2%)	bd.	96/406 (23,6%)	0,64 (0,47; 0,88); p = 0,005 <sup>^</sup>
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy, Swain 2013)</b>					
Analiza główna	nie osiągnięta (95% CI: 42,4; no.)	113/402 (28,1%)	37,6 (95% CI: 34,3; no.)	154/406 (37,9%)	<b>0,66 (0,52; 0,84); p = 0,0008<sup>†</sup></b>
<b>Data odcięcia danych 11 lutego 2014 (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy, Swain 2015)</b>					
Analiza główna	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	168/402 (41,8%)	40,8 (95% CI: 35,8; 48,3)	221/406 (54,4%)	<b>0,68 (0,56; 0,84); p &lt; 0,001</b>
1 analiza wrażliwości*	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	bd.	39,6 (95% CI: 35,0; 45,1)	bd.	<b>0,63 (0,52; 0,78); p &lt; 0,001</b>
2 analiza wrażliwości*	56,5 (95% CI: 49,3; no.)	bd.	34,7 (95% CI: 31,2; 39,4)	bd.	<b>0,55 (0,45; 0,67); p &lt; 0,001</b>

<sup>^</sup> różnica nieistotna statystycznie, gdyż nie osiągnięto założonej wartości progowej O'Brien-Fleminga: HR ≤ 0,603 oraz p ≤ 0,0012;

<sup>†</sup> dla założonej wartości progowej O'Brien-Fleminga: HR ≤ 0,739 oraz p ≤ 0,0138 wynik istotny statystycznie;

no. nie osiągnięto;

\* w pierwszej analizie wrażliwości cenzorowano dane w momencie przejścia chorych na pertuzumab, w drugiej chorych zmieniających terapię usuwano z analizy.

W badaniu CLEOPATRA w pierwszej analizie wstępnej (mediana okresu obserwacji 19,3 miesiąca) nie osiągnięto założonych kryteriów progowych O'Brien-Fleminga (HR ≤ 0,603 oraz p ≤ 0,0012) dotyczących istotności wartości hazardu względnego: HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), p = 0,005. W drugiej analizie wstępnej w dłuższym okresie obserwacji (30 miesięcy) wartość progowa (HR ≤ 0,739 oraz p ≤ 0,0138) została osiągnięta, wskazując na istotnie dłuższe przeżycie chorych otrzymujących terapię trójlekową z udziałem pertuzumabu w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej: HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0008. Po wykazaniu wyższości pertuzumabu umożliwiono pacjentom z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji przechodzenie (*cross-over*) na pertuzumab.

Skuteczność pertuzumabu potwierdziła ostateczna analiza OS, w której HR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84), p < 0,001, a różnica w medianach przeżycia całkowitego wyniosła 15,8 miesiąca: 56,6 vs 40,8 miesiąca. Jest to wynik konserwatywny, gdyż uwzględnia także chorych z grupy kontrolnej podlegających *cross-over*.

W publikacji Swain 2015 przedstawiono również analizy wrażliwości, w których uwzględniono możliwość przejścia chorych z grupy placebo na terapię pertuzumabem (*cross-over*). Dotyczyło to 48 (11,8%) chorych, którzy otrzymywali leczenie pertuzumabem przez 2 lata lub dłużej. W pierwszej analizie wrażliwości dane dla tych chorych były cenzorowane w momencie przejścia chorych na per-

tuzumab, natomiast w drugiej analizie wrażliwości chorzy zmieniający terapię byli usuwani z analizy. Uzyskane w tych dwóch analizach wrażliwości wyniki potwierdzały wynik głównej analizy: w pierwszej różnice median OS wyniosły 16,9 miesiąca: 56,5 vs 39,6 miesiąca, HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,78);  $p < 0,001$ , natomiast w drugiej – 21,8 miesiąca: 56,5 vs 34,7 miesiąca, HR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,67);  $p < 0,001$ .

Dodatkowo podano (Swain 2013), że oszacowane za pomocą krzywych Kaplan-Meiera wartości przeżycia całkowitego dla grupy pertuzumabu i placebo (w momencie drugiej analizy *interim*, 14 maja 2012 r.) wyniosły: 1-roczone OS: odpowiednio 94,4% (95% CI: 91,8%; 96,5%) vs 89,0% (95% CI: 85,9%; 92,1%), 2-letnie OS: odpowiednio 80,7% (95% CI: 76,7%; 84,6%) vs 69,4% (95% CI: 64,7%; 74,1%), a 3-letnie OS: odpowiednio 65,8% (95% CI: 59,8%; 71,7%) vs 50,4% (95% CI: 43,8%; 57,1%). Wartości te w momencie ostatecznej analizy (odcięcie danych 11 lutego 2014 r., publikacja Swain 2015) wyniosły odpowiednio: 1-roczone OS: 94,4% (95% CI: 92,1%; 96,7%) i 89,0% (95% CI: 85,9%; 92,1%); 2-letnie OS: 80,5% (95% CI: 76,5%; 84,4%) i 69,7% (95% CI: 65,0%; 74,3%); 3-letnie OS: 68,2% (95% CI: 63,4%; 72,9%) oraz 54,3% (95% CI: 49,2%; 59,4%); 4-letnie OS: 57,6% (95% CI: 52,4%; 62,7%) oraz 45,4% (95% CI: 40,2%; 50,6%). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Odsetek chorych uzyskujących określone przeżycie całkowite, badanie CLEOPATRA.

Oszacowane przeżycie	OS, % (95% CI)	
	PERT + TRAS + DOC	PBO + TRAS + DOC
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy, Swain 2013)</b>		
1-roczone	94,4% (91,8%; 96,5%)	89,0% (85,9%; 92,1%)
2-letnie	80,7% (76,7%; 84,6%)	69,4% (64,7%; 74,1%)
3-letnie	65,8% (59,8%; 71,7%)	50,4% (43,8%; 57,1%)
<b>Data odcięcia danych 11 lutego 2014 (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy, Swain 2015)</b>		
1-roczone	94,4% (92,1%; 96,7%)	89,0% (85,9%; 92,1%)
2-letnie	80,5% (76,5%; 84,4%)	69,7% (65,0%; 74,3%)
3-letnie	68,2% (63,4%; 72,9%)	54,3% (49,2%; 59,4%)
4-letnie	57,6% (52,4%; 62,7%)	45,4% (40,2%; 50,6%)

W dwóch pierwszych analizach *interim* (13 maja 2011 r. oraz 14 maja 2012 r.), większość zgonów wynikała z progresji choroby, odpowiednio w grupie pertuzumabu i placebo: 57 (14,0% całej populacji) vs 81 (20,4% całej populacji) i 100 (24,5% całej populacji) vs 136 (34,3% całej populacji). Inne przyczyny zgonów w obu wyróżnionych grupach leczenia występowały u podobnego odsetka chorych.

### 1.5.4.2.1. Przeżycie całkowite w podgrupach

Podobnie jak w przypadku przeżycia bez progresji choroby, autorzy badania *CLEOPATRA* podali także dane na temat hazardu względnego dla przeżycia całkowitego w wyszczególnionych podgrupach. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Jak wspomniano w rozdziale 1.5.4.1.1. , podgrupy rozważane w analizie przeżycia (w tym subpopulacje z przerzutami trzewnymi lub ich brakiem) zostały wcześniej zdefiniowane w protokole badania, jednak analiza w podgrupach była eksploracyjna i nie posiadała mocy do oceny statystycznej istotności różnic. Liczba zdarzeń w poszczególnych podgrupach była niska, co uniemożliwia wykazanie istotnych różnic, mimo obecnego trendu wskazującego na większą korzyść ze stosowania pertuzumabu. Analiza podgrup charakteryzuje się niższą wiarygodnością od analizy w populacji ITT, a uzyskane wyniki zawsze należy traktować z większą ostrożnością. W badaniu *CLEOPATRA* nie przeprowadzono stratyfikacji populacji randomizowanej ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych. Stratyfikacja populacji badanej na warstwy ma na celu zachowanie równowagi rozłożenia danego czynnika i wyeliminowanie jego działania zakłócającego wyniki badania. Brak stratyfikacji ze względu na przerzuty trzewne zwiększa zatem ryzyko wystąpienia przypadkowych różnic w rozkładzie charakterystyk wyjściowych w porównywanych ramionach leczenia w analizowanych podgrupach pod względem wspomnianych przerzutów. W analizie w podgrupach dla oceny PFS nie wykazano istotnej interakcji w przypadku poszczególnych charakterystyk wyjściowych, w tym również dla umiejscowienia przerzutów (w narządach trzewnych lub poza nimi) - nie wykazano więc, by wynik HR dla PFS w całej populacji różnił się od wyniku w tych podgrupach, czyli również nie różnił się statystycznie od wyniku w podgrupie chorych z brakiem przerzutów trzewnych. Brak istotnego wyniku w podgrupie z przerzutami poza narządy trzewne nie oznacza więc braku rzeczywistej korzyści w takiej podgrupie, być może jest ona słabsza niż w grupie z przerzutami trzewnymi, ale wyniki przeprowadzonej analizy tylko sugerują taką możliwość a nie pozwalają jej definitywnie stwierdzić.

Tabela 17. Przeżycie całkowite – wyniki dla podgrup; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie *CLEOPATRA* (Swain 2013, Swain 2015).

Podgrupa	Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (okres obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013		Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (okres obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015		
	N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p	
<b>PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC</b>					
<b>Ogółem</b>	<b>808</b>	<b>0,66 (0,52; 0,84); IS</b>	<b>808</b>	<b>0,67 (0,55; 0,82); IS</b>	
Stosowanie neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii	Nie	432	0,66 (0,47; 0,93); IS	432	0,64 (0,48; 0,85); IS
	Tak <sup>^</sup>	376	0,66 (0,46; 0,94); IS	376	0,70 (0,53; 0,93); IS

Podgrupa	Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (okres obserwacji: 30 miesięcy), <i>Swain 2013</i>		Data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r. (okres obserwacji: 50 miesięcy), <i>Swain 2015</i>		
	N	HR (95% CI); p	N	HR (95% CI); p	
Region geograficzny	Europa	306	0,72 (0,48; 1,07); NS	306	<b>0,65 (0,47; 0,91); IS</b>
	Ameryka Północna	135	0,68 (0,36; 1,28); NS	135	0,63 (0,37; 1,07); NS
	Ameryka Południowa	114	<b>0,55 (0,31; 0,98); IS</b>	114	<b>0,50 (0,30; 0,85); IS</b>
	Azja	253	0,64 (0,41; 1,00); NS	253	0,82 (0,57; 1,16); NS
Wiek	< 65 lat	681	<b>0,70 (0,53; 0,91); IS</b>	681	<b>0,70 (0,56; 0,87); IS</b>
	≥ 65 lat	127	<b>0,51 (0,27; 0,95); IS</b>	127	<b>0,53 (0,31; 0,90); IS</b>
	< 75 lat	789	<b>0,66 (0,52; 0,85); IS</b>	789	<b>0,68 (0,55; 0,83); IS</b>
	≥ 75 lat	19	0,72 (0,15; 3,50); NS	19	0,85 (0,26; 2,73); NS
Rasa lub grupa etniczna	Biała	480	<b>0,70 (0,51; 0,95); IS</b>	480	<b>0,63 (0,49; 0,82); IS</b>
	Czarna	30	0,52 (0,14; 1,91); NS	30	0,41 (0,11; 1,45); NS
	Azjatycka	261	0,66 (0,43; 1,03); NS	261	0,82 (0,58; 1,17); NS
	Inna	37	0,29 (0,06; 1,43); NS	37	0,37 (0,13; 1,06); NS
Rodzaj choroby	Przerzuty do narządów trzewnych	630	<b>0,57 (0,44; 0,74); IS</b>	630	<b>0,59 (0,48; 0,74); IS</b>
	Przerzuty poza narządy trzewne	178	1,42 (0,71; 2,84); NS	178	1,11 (0,66; 1,85); NS
Status receptorów hormonalnych	ER-dodatni, PgR-dodatni lub oba	388	0,73 (0,50; 1,06); NS	388	<b>0,71 (0,53; 0,96); IS</b>
	ER- i PgR-	408	<b>0,57 (0,41; 0,79); IS</b>	408	<b>0,61 (0,47; 0,81); IS</b>
	ER i PgR nieznanymi	12	8,94 (0,56; 143,6); NS	bd.	bd.
Status HER2	IHC 3+	721	<b>0,66 (0,51; 0,85); IS</b>	721	<b>0,66 (0,53; 0,81); IS</b>
	FISH+	767	<b>0,67 (0,52; 0,86); IS</b>	767	<b>0,69 (0,56; 0,85); IS</b>

<sup>^</sup> w publikacji *Swain 2013* podano dodatkowo, że dla podgrupy chorych leczonych wcześniej adjuwantową lub neoadjuwantową terapią z udziałem trastuzumabu (88 chorych) HR = 0,68 (95% CI: 0,30; 1,55), NS;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W publikacji *Swain 2015*, w której przedstawiono dane dla końcowej analizy OS, uwzględniającej okres obserwacji o medianie 50 miesięcy, skuteczność pertuzumabu w wydłużaniu przeżycia całkowitego w porównaniu do grupy kontrolnej utrzymywała się we wszystkich zdefiniowanych wyjściowo podgrupach chorych, z wyjątkiem podgrupy z przerzutami poza narządy trzewne. Pertuzumab istotnie wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu z grupą kontrolną, lub wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na niską liczebność i ograniczenie mocy statystycznej, ale były liczbowo zbliżone do populacji ITT.

Również u chorych z wcześniejszą terapią adjuwantową lub neoadjuwantową z udziałem trastuzumabu (n = 88), wynik nie osiągnął progu istotności, niemniej wartości liczbowe (HR = 0,68) są zbliżone do populacji ITT, wskazując na skuteczność pertuzumabu w populacji otrzymującej trastuzumab na wcześniejszych etapach leczenia.

W przypadku pacjentów z przerzutami poza narządy trzewne (n = 178) nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, wartość hazardu względnego odnotowana we wstępnej analizie wyniosła 1,42, natomiast w końcowej – 1,11. Autorzy zaznaczyli jednak, że w tej podgrupie ocena jest ograniczona ze względu na małą liczbę zdarzeń – 19/88 (22%) vs 14/90 (16%) w analizie o okresie obserwacji 30 miesięcy, a w końcowej łącznie 58/178 (32,6%), podobnie przeżycie całkowite było długie – mediana nie osiągnięta w grupie pertuzumabu vs 61,5 miesiąca w kontroli.

### 1.5.4.3. Odpowiedź na leczenie

Dane na temat częstości poszczególnych rodzajów odpowiedzi radiologicznej wg kryteriów RECIST na leczenie stosowane w badaniu CLEOPATRA przedstawia poniższa tabela; ocenę wykonano w populacji chorych z wyjściowo mierzalną chorobą.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012 i Swain 2013).

Parametr	n (%)		RB/RR (95% CI), p, NNH/NNT (95% CI)
	PERT + TRAS + DOC N = 343	PBO + TRAS + DOC N = 336	
Odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. <i>objective response rate</i> )	275 (80,2%)	233 (69,3%)	RB = 1,16 (1,06; 1,27)*, IS, NNT = 10 (6; 24)*; różnica: 10,8 (95% CI: 4,2; 17,5) p.p., p = 0,0011
Odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i> )	19 (5,5%)	14 (4,2%)	RB = 1,33 (0,69; 2,58)*, NS
Odpowiedź częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i> )	256 (74,6%)	219 (65,2%)	RB = 1,15 (1,04; 1,27)*, IS NNT = 11 (7; 40)*
Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i> )	50 (14,6%)	70 (20,8%)	RB = 0,70 (0,50; 0,97)*, IS NNT = 16 (9; 194)*
Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i> )	13 (3,8%)	28 (8,3%)	RR = 0,45 (0,24; 0,85)*, IS NNT = 23 (12; 101)*
Nieoceniałna (ang. <i>not assessable</i> )	2 (0,6%)	2 (0,6%)	-
Brak wykonanej oceny	3 (0,9%)	3 (0,9%)	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

W grupie pertuzumabu prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe w porównaniu do kontroli: RB = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27). Należy leczyć 10 pacjentów schematem z pertuzumabem zamiast wyłącznie trastuzumabem z docetakselem, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie: NNT = 10 (95% CI: 6; 24). Z kolei ryzyko progresji choroby u pacjentów otrzymujących pertuzumab było istotnie, o 55% mniejsze niż u chorych z grupy placebo, RR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,85), NNT = 23 (95% CI: 12; 101).

W publikacji *Miles 2013* podano dodatkowo informacje na temat odpowiedzi obiektywnej w podgrupach chorych w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, które liczbowo były zbliżone do populacji ITT. U młodszych chorych częstość uzyskiwania ORR wynosiła 79,5% (233/293) w grupie pertuzumabu i 68,0% (189/278) w grupie placebo, u starszych odpowiednio 84,0% (42/50) i 75,9% (44/58). W przypadku chorych w wieku < 65 lat obserwowane różnice były znamienne na korzyść pertuzumabu, RB = 1,17 (95% CI: 1,06; 1,30), NNT = 9 (95% CI: 6; 24).

W publikacji *Swain 2015* przedstawiono informację o czasie trwania odpowiedzi, która dotyczyła chorych z potwierdzoną częściową lub całkowitą odpowiedzią w czasie głównej analizy (n = 275 w grupie pertuzumabu oraz n = 233 w grupie kontrolnej). Mediana czasu trwania odpowiedzi była o 7,7 miesiąca dłuższa w grupie pertuzumabu, gdzie wyniosła 20,2 (95% CI: 16,0; 24,0) miesięcy natomiast w grupie kontrolnej – 12,5 (95% CI: 10,0; 15,0) miesięcy.

#### 1.5.4.4. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

W publikacji *Swain 2014* do badania *CLEOPATRA* przedstawiono dodatkowo informacje na temat przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dane zamieszczono w tabeli poniżej – wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

*Tabela 19. Ocena przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2014).*

Parametr	PERT + TRAS + DOC (N = 402)	PBO + TRAS + DOC (N = 406)	RR/HR (95% CI), p
Liczba chorych z przerzutami do OUN (%)	55 (13,7%)	51 (12,6%)	RR = 1,09 (0,77; 1,55)*, NS
Mediana czasu do progresji w OUN [miesiące]	15,0	11,9	<b>HR = 0,58 (0,39; 0,85), p = 0,0049<sup>#</sup></b>
Mediana OS wśród chorych z przerzutami do OUN [miesiące]	34,4	26,3	HR = 0,66 (0,39; 1,11), p = 0,1139 <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych, analiza dla chorych z przerzutami do OUN jako pierwszego miejsca progresji choroby; uwzględniając chorych, u których progresja choroby została wykryta w OUN i innym miejscu na tej samej wizycie, liczba chorych z przerzutami do OUN wyniosła 63 (15,7%) vs 62 (15,3%), RR = 1,03 (95% CI: 0,74; 1,41);

<sup>#</sup> w analizie uwzględniono pacjentów tylko z przerzutami do OUN jako pierwszego i jedynego miejsca progresji – umożliwiło to ocenę wpływu pertuzumabu na rozwój przerzutów do OUN u pacjentów z kontrolowanymi objawami choroby zewnątrzczaszkowej;

<sup>^</sup> wynik nieistotny dla testu log-rank; dla testu Wilcozona wynik istotny statystycznie, p = 0,0449;

NS nieistotne statystycznie.

Odnotowano, że ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jako pierwszego miejsca progresji, jest porównywalne: RR = 1,09 (95% CI: 0,77; 1,55). Jednocześnie zaobserwowano, że mediana czasu do progresji w OUN jest istotnie dłuższa w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 15,0 vs 11,9 miesiąca, HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85),  $p = 0,0049$ . Nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu całkowitym chorych z przerzutami do OUN leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem oraz przyjmujących sam trastuzumab i docetaksel: 34,4 vs 26,3 miesiąca, HR = 0,66 (95% CI: 0,39; 1,11) w teście log-rank ( $p = 0,1139$ ), były natomiast istotne w teście Wilcozona ( $p = 0,0449$ ).

#### 1.5.4.5. Jakość życia

Informacje na temat oceny jakości życia pacjentów włączonych do próby CLEOPATRA odnaleziono w publikacji Cortés 2013.

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*), w którym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorych. Odpowiedzi uzyskane w ramach kwestionariusza FACT-B umożliwiły obliczenie punktacji podskali TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*), która stanowi składową FACT-B i jest często stosowana jako punkt końcowy badań, z uwagi na jej dużą wrażliwość na zmiany domen oceniających stan fizyczny i funkcjonowanie chorego. Klinicznie istotną różnicę zdefiniowano jako najmniejszą zmianę w jakości życia, którą pacjenci postrzegają jako istotną i która prowadzi do zmiany sposobu opieki nad chorym przez lekarza – dla TOI-PFB wynosiła ona 5-6 punktów, a dla jej podskali BCS (*Breast Cancer Subscale*) 2-3 punkty. W badaniu podano, że po roku obserwacji kwestionariusz FACT-B wypełniło co najmniej 75% uczestników próby. Odnalezione dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena jakości życia; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Cortés 2013).

Parametr	PERT + TRAS + DOC		PBO + TRAS + DOC		HR (95% CI); p
	mediana [tygodnie]	n/N (%)	mediana [tygodnie]	n/N (%)	
pogorszenie jakości życia (obniżenie punktacji TOI-PFB o $\geq 5$ pkt w odniesieniu do wartości wyjściowej)	18,4	239/402 (59,5%)	18,3	229/404 (56,7%)	0,97 (0,81; 1,16); $p = 0,7161^{\wedge}$ RR = 1,05 (0,93; 1,18); NS
pogorszenie objawów wg podskali dla raka piersi (BCS)	26,7	bd.	18,3	bd.	<b>0,77 (0,64; 0,93); <math>p = 0,0061^{\dagger}</math></b>

<sup>^</sup> w analizie wrażliwości, w której brakujące dane zastąpiono najgorszym wynikiem uzyskanym przez pacjenta, uzyskano podobny HR: 1,01 (95% CI: 0,84; 1,21),  $p = 0,9366$ ; w obu analizowanych grupach mediana czasu do pogorszenia jakości życia wyniosła 18,1 tygodnia;

<sup>†</sup> w analizie wrażliwości, w której brakujące dane zastąpiono najgorszym wynikiem uzyskanym przez pacjenta, uzyskano podobny HR: 0,80 (95% CI: 0,66; 0,96),  $p = 0,0156$ .

W badaniu *CLEOPATRA* odnotowano, że dodanie pertuzumabu do terapii trastuzumabem i docetakselem nie wywiera niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych. Obniżenie jakości życia o  $\geq 5$  punktów w podskali TOI-PFB odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie z i bez pertuzumabu (odpowiednio 59,5% i 56,7%, RR = 1,05 [95% CI: 0,93; 1,18]), zaś czas do pogorszenia jakości życia wg tej podskali był podobny w analizowanych grupach: HR = 0,97 (95% CI: 0,81; 1,16), p = 0,7161. Ponadto po początkowym obniżeniu jakości życia (wyrażonym zmniejszeniem średniej punktacji TOI-PFB o 3,0 punkty z wyjściowych 63,7 pkt. w grupie pertuzumabu i o 3,5 punktu z wyjściowych 62,2 pkt. w grupie placebo) w ciągu pierwszych 18 tygodni leczenia (co było głównie spowodowane stosowaniem docetakselu w tym okresie), w późniejszym okresie leczenia (aż do 63 tygodnia) u chorych z obu grup obserwowano znacznie mniejsze zmiany, porównywalne w obu stosowanych schematach.

Z kolei ocena objawów choroby w podskali dla raka piersi dowiodła, że mediana czasu do ich pogorszenia jest istotnie większa u chorych otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem (26,7 tygodni) w porównaniu do pacjentów leczonych tylko skojarzeniem trastuzumabu i docetakselu (18,3 tygodni), HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93), p = 0,0061.



### 1.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu CLEOPATRA ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Ponieważ część osób przypisanych do grupy pertuzumabu w wyniku błędu otrzymała placebo, a część pacjentów przydzielonych do placebo pertuzumab, liczebność populacji bezpieczeństwa dla okresu obserwacji o medianie 19,3 miesiąca wyniosła 407 chorych w grupie pertuzumabu, a w grupie placebo 397 pacjentów, a w okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy odpowiednio 408 vs 396 chorych. Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla trzech punktów odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (*Baselga 2012*), 14 maja 2012 r. (publikacja *Swain 2013* i manuskrypt *Swain 2013a*) oraz 11 lutego 2014 (*Swain 2015*). Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Miles 2015*, prezentujące najnowsze dane dotyczące działań niepożądanych związanych ze skórą i tkanką podskórną – ponieważ w większości dane z tego doniesienia pokrywały się z danymi z publikacji *Swain 2015*, przedstawiono tylko działania wcześniej nie opisane. Działania niepożądane były stale monitorowane i klasyfikowane według kryteriów NCI CTCAE (wersja 3.0). Chorzy ze zdarzeniami kardiologicznymi lub poważnymi (*serious*) działaniami, które były obecne w momencie zakończenia leczenia, byli monitorowani do ustąpienia zdarzenia lub stabilizacji stanu zdrowia, maksymalnie do 1 roku po podaniu ostatniej dawki leku w ramach badania. Chorzy ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz poważnymi (*serious*) działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które pojawiły się po przerwaniu leczenia, byli monitorowani do 1 roku po dacie wystąpienia takiego zdarzenia.

#### 1.5.5.1. Poszczególne działania niepożądane

W badaniu CLEOPATRA przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 25% chorych w jednej z analizowanych grup lub z różnicą przynajmniej 5 p.p. między grupami. Dane zebrano w poniższej tabeli – pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (*Baselga 2012*, *Swain 2013*, *Swain 2013a* oraz *Swain 2015*).

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca), <i>Baselga 2012</i><sup>^</sup></b>							
Biegunka		272	66,8%		184	46,3%	<b>1,44 (1,27; 1,64), NNH = 5 (4; 8)</b>
Łysienie	407	248	60,9%	397	240	60,5%	1,01 (0,90; 1,13), NS
Neutropenia		215	52,8%		197	49,6%	1,06 (0,93; 1,22), NS

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Nudności		172	42,3%		165	41,6%	1,02 (0,86; 1,20), NS
Zmęczenie		153	37,6%		146	36,8%	1,02 (0,85; 1,22), NS
Wysypka		137	33,7%		96	24,2%	<b>1,39 (1,12; 1,74), NNH = 11 (7; 32)</b>
Spadek apetytu		119	29,2%		105	26,4%	1,11 (0,89; 1,38), NS
Zapalenie błon śluzowych		113	27,8%		79	19,9%	<b>1,40 (1,09; 1,80), NNH = 13 (8; 51)</b>
Astenia		106	26,0%		120	30,2%	0,86 (0,69; 1,07), NS
Obrzęki obwodowe		94	23,1%		119	30,0%	<b>0,77 (0,61; 0,97), NNT = 15 (8; 129)</b>
Zaparcia		61	15,0%		99	24,9%	<b>0,60 (0,45; 0,80), NNT = 11 (7; 23)</b>
Gorączka neutropeniczna		56	13,8%		30	7,6%	<b>1,82 (1,20; 2,77), NNH = 17 (10; 51)</b>
Suchość skóry		43	10,6%		17	4,3%	<b>2,47 (1,44; 4,23), NNH = 16 (10; 37)</b>

Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013a<sup>^</sup>

Biegunka		278	68,1%		191	48,2%	<b>1,41 (1,25; 1,60), NNH = 6 (4; 8)</b>
Łysienie		248	60,8%		240	60,6%	1,00 (0,90; 1,12), NS
Neutropenia		216	52,9%		197	49,7%	1,06 (0,93; 1,22), NS
Nudności		179	43,9%		168	42,4%	1,03 (0,88; 1,21), NS
Zmęczenie		155	38,0%		148	37,4%	1,02 (0,85; 1,21), NS
Wysypka		149	36,5%		95	24,0%	<b>1,52 (1,23; 1,89), NNH = 8 (6; 17)</b>
Spadek apetytu		121	29,7%		105	26,5%	1,12 (0,90; 1,40), NS
Zapalenie błon śluzowych	408	112	27,5%	396	79	19,9%	<b>1,38 (1,07; 1,77), NNH = 14 (8; 62)</b>
Astenia		110	27,0%		121	30,6%	0,88 (0,71; 1,10), NS
Wymioty		104	25,5%		97	24,5%	1,04 (0,82; 1,32), NS
Obrzęk obwodowy		101	24,8%		122	30,8%	0,80 (0,64; 1,00), NS
Świąd		68	16,7%		40	10,1%	<b>1,65 (1,15; 2,38), NNH = 16 (9; 54)</b>
Zaparcia		63	15,4%		101	25,5%	<b>0,61 (0,46; 0,80), NNT = 10 (7; 23)</b>
Gorączka neutropeniczna		56	13,7%		30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76), NNH = 17 (10; 53)</b>
Suchość skóry		44	10,8%		23	5,8%	<b>1,86 (1,15; 3,01), NNH = 21 (12; 85)</b>

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Konieczność podania G-CSF	402	113	28,1%	406	107	26,4%	1,07 (0,85; 1,34); NS
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015<sup>A</sup></b>							
Łysienie		248	60,8%		240	60,6%	1,00 (0,90; 1,12); NS
Biegunka		279	68,4%		193	48,7%	<b>1,40 (1,25; 1,59); NNH = 6 (4; 8)</b>
Neutropenia		218	53,4%		198	50,0%	1,07 (0,93; 1,22); NS
Nudności		183	44,9%		168	42,4%	1,06 (0,90; 1,24); NS
Zmęczenie		155	38,0%		148	37,4%	1,02 (0,85; 1,21); NS
Wysypka		153	37,5%		95	24,0%	<b>1,56 (1,26; 1,94); NNH = 8 (6; 14)</b>
Astenia		113	27,7%		122	30,8%	0,90 (0,72; 1,11); NS
Zmniejszenie apetytu		121	29,7%		106	26,8%	1,11 (0,89; 1,38); NS
Obrzęk obwodowy		98	24,0%		111	28,0%	0,86 (0,68; 1,08); NS
Wymioty		106	26,0%		97	24,5%	1,06 (0,84; 1,35); NS
Ból mięśni		99	24,3%		99	25,0%	0,97 (0,76; 1,24); NS
Zapalenie błon śluzowych		111	27,2%		79	19,9%	<b>1,36 (1,06; 1,76); NNH = 14 (8; 73)</b>
Ból głowy	408	105	25,7%	396	76	19,2%	<b>1,34 (1,03; 1,74); NNH = 16 (9; 130)</b>
Zaparcia		65	15,9%		101	25,5%	<b>0,62 (0,47; 0,82); NNT = 11 (7; 26)</b>
Infekcje górnych dróg oddechowych		85	20,8%		57	14,4%	<b>1,45 (1,07; 1,97); NNH = 16 (9; 86)</b>
Świąd		72	17,6%		40	10,1%	<b>1,75 (1,22; 2,51); NNH = 14 (9; 36)</b>
Gorączka neutropeniczna		56	13,7%		30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76); NNH = 17 (10; 53)</b>
Suchość skóry		46	11,3%		24	6,1%	<b>1,86 (1,17; 2,98); NNH = 20 (11; 75)</b>
Skurcze mięśni		42	10,3%		20	5,1%	<b>2,04 (1,23; 3,40); NNH = 20 (12; 63)</b>
Objawy ze strony paznokci**		96	23,5%		93	23,5%	1,00 (0,78; 1,29); NS
Objawy skórne lub tkanki podskórnej wymagające leczenia farmakologicznego**		187*	45,9%		134*	33,8%	<b>1,35 (1,14; 1,61); NNH = 9 (6; 20)</b>
Powtórzone epizody działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną**		106*	26%		67*	17%	<b>1,54 (1,17; 2,02); NNH = 12 (7; 30)</b>

- \* obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ^ przedstawiono AEs, które wystąpiły u  $\geq 25\%$  chorych w jednej z grup lub z różnicą  $\geq 5$  p.p. między grupami; w ostatecznej wersji publikacji *Swain 2013* dla łysienia, zmęczenia, wysypki, obrzęku obwodowego, świądu i suchości skóry podano, że u chorych zostały utraczone informacje – konserwatywnie przedstawiono większe odsetki zamieszczone w manuskrypcie *Swain 2013a*;
- \*\* dane pochodzą z doniesienia *Miles 2015*, w którym podano dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych związanych ze skórą; w doniesieniu tym prezentowano działania niepożądane występujące u  $\geq 10$  chorych lub z częstością  $\geq 5\%$  w jednej z grup;
- NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *CLEOPATRA* podano, że częstość, nasilenie oraz rodzaj obserwowanych działań niepożądanych była podobna między krótszym, a dłuższym okresem obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy odnotowano, że istotnie częściej w grupie pertuzumabu występowały: biegunka (RR = 1,41 [95% CI: 1,21; 1,60]), wysypka (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,89]), zapalenie błon śluzowych (RR = 1,38 [95% CI: 1,07; 1,77]), świąd (RR = 1,65 [95% CI: 1,15; 2,38]), gorączka neutropeniczna (RR = 1,81 [95% CI: 1,19; 2,76]) i suchość skóry (RR = 1,86 [95% CI: 1,15; 3,01]). Z kolei znacznie rzadziej w grupie pertuzumabu niż w grupie placebo występowały zaparcia, RR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,80). Dodać należy, że w krótszym okresie obserwacji także częstość obrzęku obwodowego była istotnie mniejsza podczas terapii pertuzumabem, RR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,97), jednak zmienność różnic nie utrzymała się w dłuższym okresie obserwacji, RR = 0,80 (95% CI: 0,64; 1,00). Ryzyko konieczności podania pacjentom G-CSF w celu kontroli działań niepożądanych było podobne w obu rozpatrywanych grupach, RR = 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34).

W momencie ostatecznej analizy (odcięcie danych 11 lutego 2014) odnotowano podobny profil bezpieczeństwa, co w poprzednich punktach czasowych – dodatkowo zgłaszano ból głowy (nie raportowany wcześniej), który występował znacznie częściej u chorych otrzymujących pertuzumab: RR = 1,34 (95% CI: 1,03; 1,74), NNT = 16 (95% CI: 9; 130), a także nie odnotowane wcześniej skurcze mięśni, również występujące znacznie częściej u chorych otrzymujących pertuzumab: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,40), NNH = 20 (95% CI: 12; 63).

Dodatkowo analiza bezpieczeństwa ze względu na wiek pacjentów (przedstawiona w publikacji *Miles 2013*) wykazała, że zarówno wśród chorych w wieku  $< 65$  lat, jak i  $\geq 65$  lat, częściej w grupie pertuzumabu niż placebo występowały biegunka, neutropenia oraz zaburzenia smaku. U starszych chorych w obu analizowanych grupach leczenia częściej w porównaniu do młodszych pacjentów obserwowano biegunkę, zmęczenie, astenię, spadek apetytu, wymioty i zaburzenia smaku. Z kolei neutropenia występowała rzadziej u chorych w wieku  $\geq 65$  lat niż w podgrupie pacjentów w wieku  $< 65$  lat.

W publikacji *Swain 2015* przedstawiono również informacje o bezpieczeństwie w podgrupie chorych z grupy kontrolnej, którzy przeszli na terapię pertuzumabem (grupa *cross-over*). Nie stwierdzono żadnych nowych (nieodnotowanych wcześniej) działań niepożądanych w tej grupie, a większość zdarzeń miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Spośród 221 zdarzeń w tej grupie chorych, 7 było 3. stopnia, a 2 (biegunka oraz odwodnienie, u tego samego chorego) – 4. stopnia. W grupie *cross-over* odnoto-

wano jeden przypadek zgonu z niewyjaśnionych przyczyn. Nie stwierdzono objawowego pogorszenia czynności lewej komory sera. Dwóch chorych miało bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2015* przedstawiono bardziej szczegółową analizę działań niepożądanych związanych ze skórą oraz tkanką podskórną. Podano w nim, że mediana czasu do pojawienia się wspomnianych działań niepożądanych wyniosła 20 dni u chorych z grupy pertuzumabu, oraz 22 dni u chorych z grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną była mniejsza u chorych otrzymujących pertuzumab (96 dni), niż u chorych z grupy kontrolnej (121 dni). W przypadku 45,9% chorych otrzymujących pertuzumab, oraz 33,8% chorych otrzymujących leczenie kontrolne działania niepożądane wymagały interwencji farmakologicznej: w celu leczenia wysypki najczęściej stosowano steroidy, w leczeniu objawów ze strony paznokci stosowano antybiotyki, natomiast w leczeniu świądu stosowano leki antyhistaminowe. Różnice te były znamienne statystycznie, RR = 1,35 (95% CI: 1,14; 1,61), NNH = 9 (95% CI: 6; 20). Powtórzone epizody jakichkolwiek działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną odnotowano u 26% chorych otrzymujących pertuzumab, oraz u 17% chorych otrzymujących leczenie kontrolne, RR = 1,54 (95% CI: 1,17; 2,02); NNH = 12 (95% CI: 7; 30).

#### 1.5.5.1.1. Działania niepożądane ogółem w populacji chorych po przerwaniu leczenia docetakselem

Dodatkowo w badaniu *CLEOPATRA* podano informacje na temat działań niepożądanych ogółem, które obserwowano u chorych po przerwaniu leczenia docetakselem. Dane na ten temat przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

*Tabela 22. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs po przerwaniu leczenia docetakselem; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).*

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013, Swain 2013a<sup>^</sup></b>							
Biegunka		78	25,7%		35	13,5%	<b>1,19 (1,34; 2,75), NNH = 9 (6; 18)</b>
Łysienie		4	1,3%		6	2,3%	0,57 (0,17; 1,87), NS
Neutropenia	303	8	2,6%	260	12	4,6%	0,57 (0,24; 1,34), NS
Nudności		31	10,2%		30	11,5%	0,89 (0,55; 1,42), NS
Zmęczenie		40	13,2%		25	9,6%	1,37 (0,86; 2,20), NS

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Wysypka		50	16,5%		20	7,7%	<b>2,15 (1,32; 3,50), NNH = 12 (8; 29)</b>
Zmniejszenie apetytu		22	7,3%		12	4,6%	1,57 (0,81; 3,08), NS
Zapalenie błon śluzowych		10	3,3%		4	1,5%	2,15 (0,72; 6,41), NS
Astenia		38	12,5%		23	8,8%	1,42 (0,87; 2,31), NS
Wymioty		26	8,6%		17	6,5%	1,31 (0,74; 2,35), NS
Obrzęk obwodowy		29	9,6%		32	12,3%	0,78 (0,49; 1,24), NS
Świąd		37	12,2%		15	5,8%	<b>2,12 (1,20; 3,75), NNH = 16 (9; 59)</b>
Zaparcia		14	4,6%		18	6,9%	0,67 (0,34; 1,30), NS
Gorączka neutropeniczna		0	0%		0	0%	NS
Suchość skóry		8	2,6%		9	3,5%	0,76 (0,31; 1,89), NS
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015^^</b>							
Łysienie		5	1,6%		6	2,3%	0,71 (0,23; 2,17); NS
Biegunka		86	28,1%		37	14,2%	<b>1,98 (1,41; 2,81); NNH = 8 (5; 14)</b>
Neutropenia		10	3,3%		13	5,0%	0,66 (0,30; 1,44); NS
Nudności		39	12,7%		30	11,5%	1,11 (0,71; 1,73); NS
Zmęczenie		41	13,4%		25	9,6%	1,40 (0,88; 2,23); NS
Wysypka		56	18,3%		21	8,0%	<b>2,27 (1,43; 3,65); NNH = 10 (7; 22)</b>
Astenia		41	13,4%		23	8,8%	1,52 (0,94; 2,46); NS
Zmniejszenie apetytu	306	22	7,2%	261	14	5,4%	1,34 (0,71; 2,54); NS
Obrzęk obwodowy		28	9,2%		32	12,3%	0,75 (0,46; 1,20); NS
Wymioty		30	9,8%		17	6,5%	1,51 (0,86; 2,65); NS
Ból mięśni		25	8,2%		19	7,3%	1,12 (0,64; 1,98); NS
Zapalenie błon śluzowych		11	3,6%		4	1,5%	2,35 (0,80; 6,92); NS
Ból głowy		52	17,0%		32	12,3%	1,39 (0,93; 2,08); NS
Zaparcia		17	5,6%		18	6,9	0,81 (0,43; 1,52); NS
Infekcje górnych dróg oddechowych		56	18,3%		32	12,3%	<b>1,49 (1,00; 2,23); NNH = 17 (9; 1771)</b>
Świąd		42	13,7%		15	5,7%	<b>2,39 (1,37; 4,19); NNH = 13 (8; 32)</b>

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Gorączka neutropeniczna		0	0%		0	0%	NS
Sucha skóra		10	3,3%		10	3,8%	0,85 (0,37; 1,97); NS
Skurcze mięśni		24	7,8%		6	2,3%	<b>3,41 (1,46; 8,03); NNH = 19 (11; 50)</b>
Objawy ze strony paznokci**	311	13	4,2%	267	13	5,0%	0,86 (0,41; 1,79); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w ostatecznej wersji publikacji *Swain 2013* dla nudności, wysypki, zmniejszenia apetytu, astenii, obrzęku obwodowego, świądu, oraz suchości skóry podano, że u chorych zostały utracone informacje – konserwatywnie przedstawiono większe odsetki zamieszczone w manuskrypcie *Swain 2013a*;

^^ przedstawiono AEs, które wystąpiły u  $\geq 25\%$  chorych w jednej z grup lub z różnicą  $\geq 5$  p.p. między grupami;

\*\* dane pochodzą z doniesienia *Miles 2015*, w którym podano dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych związanych ze skórą; w doniesieniu tym prezentowano działania niepożądane występujące u  $\geq 10$  chorych lub z częstością  $\geq 5\%$  w jednej z grup, różnicy w liczbie chorych przechodzących na docetaksel w stosunku do publikacji *Swain 2015* nie wyjaśniono w doniesieniu, prawdopodobnie różnice wynikają z daty odcięcia danych, która może być późniejsza w przypadku nowszego doniesienia;

NS nieistotne statystycznie.

U chorych, u których przerwano leczenie docetakselem częstość działań niepożądanych znacząco spadła w obu analizowanych grupach. Istotnie częściej w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy placebo obserwowano: biegunkę (1,19 [95% CI: 1,34; 2,75]), wysypkę (2,15 [95% CI: 1,32; 3,50]) oraz świąd (2,12 [95% CI: 1,20; 3,75]). Po zakończeniu podawania docetakselu u żadnego chorego nie stwierdzono gorączki neutropenicznej.

W okresie obserwacji do 11 lutego 2014 r. profil bezpieczeństwa pertuzumabu był podobny do tego obserwowanego wcześniej, u chorych przerywających terapię docetakselem. Odnotowano dodatkowe działania niepożądane występujące częściej u chorych otrzymujących pertuzumab vs kontrola w porównaniu do wcześniejszego okresu leczenia: infekcje górnych dróg oddechowych, RR = 1,49 (95% CI: 1,00; 2,23), NNH = 17 (95% CI: 9; 1771) oraz skurcze mięśni, RR = 3,41 (95% CI: 1,46; 8,03), NNH = 19 (95% CI: 11; 50).

### 1.5.5.2. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *CLEOPATRA* podano dane na temat przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych. Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 23. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie *CLEOPATRA* (*Baselga 2012*, *Swain 2013*, *Swain 2015*).

PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca), <i>Baselga 2012</i>						
407	23	5,7%*	397	20	5,0%*	1,12 (0,63; 1,99), NS

PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013</b>						
408	30	7,4%*	396	23	5,8%*	1,27 (0,75; 2,13), NS
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015</b>						
408	34	8,3%*	396	23	5,8%*	1,43 (0,87; 2,38); NS
<b>Dane z doniesienia Miles 2015 (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń związanych ze skórą lub tkanką podskórną)</b>						
408	1*	0,2%	396	1*	0,3%	0,97 (0,10; 9,28); NS
<b>Dane z doniesienia Miles 2015 (przerwanie leczenia docetakselem z powodu zdarzeń związanych ze skórą lub tkanką podskórną)</b>						
408	15*	3,7%	396	4*	1,0%	<b>3,64 (1,28; 10,38); NNH = 38 (20; 159)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było podobne w obu schematach stosowanego leczenia zarówno w krótszym, jak i dłuższych okresach obserwacji, wynosząc odpowiednio RR = 1,12 (95% CI: 0,63; 1,99), RR = 1,27 (95% CI: 0,75; 2,13) oraz RR = 1,43 (95%CI: 0,87; 2,38) dla kolejnych punktów odcięcia danych badania *CLEOPATRA*. W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2015* zaznaczono dodatkowo, że z powodu działań niepożądanych związanych ze skórą lub tkanką podskórną leczenie wszystkimi stosowanymi lekami przerwał bardzo mały odsetek chorych: 0,2% w grupie pertuzumabu oraz 0,3% w grupie placebo (różnice nie były znamienne statystycznie), przy czym odsetki chorych przerywających tylko terapię docetakselem wyniosły odpowiednio 3,7% oraz 1,0%: różnice te były znamienne statystycznie, wskazując na większe ryzyko przerwania terapii samym docetakselem podczas stosowania terapii skojarzonej z pertuzumabem, niż z placebo: RR = 3,64 (95% CI: 1,28; 10,38), NNH = 38 (95% CI: 20; 159).

### 1.5.5.3. Działania niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *CLEOPATRA* podano, że w okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca z powodu AEs zmarło 8 (2,0%) chorych z grupy pertuzumabu i 10 (2,5%) chorych z grupy kontrolnej, zaś w dłuższym okresie, o medianie 30 miesięcy odpowiednio 8 (2,0%) i 12 (3,0%) chorych – obserwowane różnice nie były znamienne. W krótszym okresie obserwacji najczęstszym AE prowadzącym do zgonu były zakażenia, a w dłuższym neutropenia i zakażenia – 5 (1,3%) chorych w grupie pertuzumabu i 5 (1,2%) pacjentów z grupy placebo. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 24. Działania niepożądane prowadzące do zgonu; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2015).

PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca), Baselga 2012</b>						
407	8	2,0%	397	10	2,5%	0,78 (0,32, 1,90), NS
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013</b>						
408	8	2,0%	396	12	3,0%	0,65 (0,27; 1,52), NS
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015</b>						
408	7 <sup>^</sup>	1,7%	396	6 <sup>^</sup>	1,5%	1,13 (0,40; 3,19); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zgony z powodu gorączki neutropenicznej oraz zakażeń, nie wiadomo jednak czy były to wszystkie zgony spowodowane działaniami niepożądanymi;

NS nieistotne statystycznie.

W publikacji *Swain 2015* podano informację, że w okresie obserwacji o medianie 50 miesięcy odnotowano 7 (1,7%) zgonów w grupie pertuzumabu oraz 6 (1,5%) w grupie kontrolnej, które spowodowane były gorączką neutropeniczną oraz zakażeniami, nie wiadomo jednak czy były to wszystkie zgony z powodu działań niepożądanych (stąd prawdopodobnie niższe wartości niż w poprzednich punktach czasowych). Ogółem, większość zgonów odnotowanych w badaniu wynikała z progresji choroby (150/408 [36,8% całej populacji] w grupie pertuzumabu oraz 196/396 [49,5% całej populacji] w grupie kontrolnej), natomiast w przypadku 12/408 (2,9% całej populacji) chorych otrzymujących pertuzumab oraz 15/396 (3,8% całej populacji) chorych z grupy kontrolnej stwierdzono inną przyczynę zgonu, lub śmierć z nieznaną przyczyną.

#### 1.5.5.4. Działania niepożądane o nasileniu $\geq 3$ . stopnia

W badaniu *CLEOPATRA* przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia. Informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z AEs  $\geq 3$ . stopnia; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca), Baselga 2012<sup>^</sup></b>							
Neutropenia		199	48,9%		182	45,8%	1,07 (0,92; 1,23), NS
Gorączka neutropeniczna	407	56	13,8%	397	30	7,6%	<b>1,82 (1,20; 2,77), NNH = 17 (10; 51)</b>

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Leukopenia		50	12,3%		58	14,6%	0,84 (0,59; 1,19), NS
Biegunka		32	7,9%		20	5,0%	1,56 (0,92; 2,67), NS
Neuropatia obwodowa		11	2,7%		7	1,8%	1,53 (0,62; 3,80), NS
Niedokrwistość		10	2,5%		14	3,5%	0,70 (0,32; 1,52), NS
Astenia		10	2,5%		6	1,5%	1,63 (0,62; 4,27), NS
Zmęczenie		9	2,2%		13	3,3%	0,68 (0,30; 1,53), NS
Granulocytopenia		6	1,5%		9	2,3%	0,65 (0,24; 1,74), NS
Dysfunkcja skurczowa lewej komory		5	1,2%		11	2,8%	0,44 (0,16; 1,21), NS
Duszność		4	1,0%		8	2,0%	0,49 (0,16; 1,51), NS
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013, Swain 2013a</b>							
Neutropenia		200	49,0%		182	46,0%	1,07 (0,92; 1,23), NS
Gorączka neutropeniczna		56	13,7%		30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76), NNH = 17 (10; 53)</b>
Leukopenia^^		50	12,3%		59	14,9%	0,82 (0,58; 1,17), NS
Biegunka		37	9,1%		20	5,1%	<b>1,80 (1,07; 3,03), NNH = 25 (13; 208)</b>
Neuropatia obwodowa^^		11	2,7%		7	1,8%	1,53 (0,62; 3,78), NS
Niedokrwistość^^		10	2,5%		14	3,5%	0,69 (0,32; 1,51), NS
Astenia		10	2,5%		7	1,8%	1,39 (0,55; 3,49), NS
Zmęczenie		9	2,2%		13	3,3%	0,67 (0,30; 1,52), NS
Nadciśnienie tętnicze^^	408	8	2,0%	396	7	1,8%	1,11 (0,42; 2,92), NS
Granulocytopenia^^		6	1,5%		9	2,3%	0,65 (0,24; 1,73), NS
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory ^^		5	1,2%		13	3,3%	<b>0,37 (0,14; 0,99), NNT = 49 (23; 8548)</b>
Zapalenie płuc^^		4	1,0%		8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50), NS
Duszność^^		4	1,0%		8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50), NS
Łysienie		0	0%		1	< 1%	0,32 (0,03; 3,92), NS
Nudności		5	1%		2	1%	2,43 (0,55; 10,80), NS
Wysypka		3	1%		3	1%	0,97 (0,23; 4,18), NS
Zmniejszenie apetytu		7	2%		6	2%	1,13 (0,40; 3,19), NS
Zapalenie błon śluzowych		6	1%		4	1%	1,46 (0,44; 4,77), NS

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Wymioty		6	1%		6	2%	0,97 (0,33; 2,83), NS
Obrzęk obwodowy		2	< 1%		3	1%	0,65 (0,13; 3,22), NS
Świąd		0	0%		0	0%	NS
Zaparcia		0	0%		4	1%	0,11 (0,01; 1,12), NS
Suchość skóry		0	0%		0	0%	NS
<b>Data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015</b>							
Neutropenia		200	49,0%		183	46,2%	1,06 (0,92; 1,23); NS
Leukopenia		50	12,3%		59	14,9%	0,82 (0,58; 1,17); NS
Gorączka neutropeniczna		56	13,7%		30	7,6%	<b>1,81 (1,19; 2,76); NNH = 17 (10; 53)</b>
Biegunka		38	9,3%		20	5,1%	<b>1,84 (1,10; 3,10); NNH = 24 (13; 142)</b>
Niedokrwistość		10	2,5%		14	3,5%	0,69 (0,32; 1,51); NS
Zmęczenie		9	2,2%		13	3,3%	0,67 (0,30; 1,52); NS
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory	408	6	1,5%	396	13	3,3%	0,45 (0,18; 1,13); NS
Astenia		11	2,7%		7	1,8%	1,53 (0,62; 3,78); NS
Neuropatia obwodowa		11	2,7%		7	1,8%	1,53 (0,62; 3,78); NS
Granulocytopenia		6	1,5%		9	2,3%	0,65 (0,24; 1,73); NS
Duszność		4	1,0%		8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50); NS
Nadciśnienie		8	2,0%		7	1,8%	1,11 (0,42; 2,92); NS
Zapalenie płuc		4	1,0%		8	2,0%	0,49 (0,16; 1,50); NS
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**		18	4,4%		8	2,0%	2,18 (0,98; 4,87); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedstawiono AEs, które wystąpiły u  $\geq 2\%$  chorych w jednej z grup;

^^ dane z manuskryptu Swain 2013a;

\*\* dane pochodzą z doniesienia Miles 2015, w którym podano dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych związanych ze skórą; w doniesieniu tym prezentowano działania niepożądane występujące u  $\geq 10$  chorych lub z częstością  $\geq 5\%$  w jednej z grup;

NS nieistotne statystycznie.

Większość działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia występowała z podobną częstością w wyróżnionych grupach leczenia. W okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca istotnie częściej podczas terapii trójlekowej niż dwulekowej stwierdzano gorączkę neutropeniczną, RR = 1,82 (95% CI: 1,20; 2,77). Z kolei w dłuższym okresie obserwacji (o medianie 30 miesięcy), poza gorączką neutropeniczną (RR = 1,81 [95% CI: 1,19; 2,76]), w grupie pertuzumabu zamiennie częściej występowała także biegunka, RR = 1,80 (95% CI: 1,07; 3,03). Z kolei ryzyko występowania zaburzeń czynności skur-

czowej lewej komory było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do skojarzenia placebo, trastuzumabu i docetakselu, RR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,99). W okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy jedynym działaniem niepożądanym 5. stopnia była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 3 (1%) chorych z grupy pertuzumabu i 1 (< 1%) z grupy placebo.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych do 11 lutego 2014 r.) obserwowano podobną częstość występowania działań niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia co w dwóch wcześniejszych okresach. W okresie o medianie 50 miesięcy, u chorych otrzymujących pertuzumab znamienne częściej obserwowano gorączkę neutropeniczną: RR = 1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), NNH = 17 (95% CI: 10; 53) oraz biegunkę: RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,10), NNH = 24 (95% CI: 13; 142), niż u chorych z grupy kontrolnej.

#### 1.5.5.4.1. Działania niepożądane $\geq 3$ . stopnia w populacji chorych po przerwaniu leczenia docetakselem

W próbie CLEOPATRA przedstawiono także dane dotyczące działań niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, które zaobserwowano w populacji chorych po przerwaniu leczenia docetakselem – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z AEs  $\geq 3$ . stopnia; populacja chorych po przerwaniu leczenia docetakselem; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013).

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013</b>							
Biegunka		7	2%		0	0%	<b>12,88 (1,29; 129,79), NNH = 44 (22; 120)</b>
Łysienie		0	0%		0	0%	NS
Neutropenia		0	0%		4	2%	<b>0,10 (0,01; 0,99), NNT = 65 (26; 366)</b>
Nudności		1	< 1%		0	0%	2,57 (0,21; 31,27), NS
Zmęczenie	303	2	1%	260	3	1%	0,57 (0,11; 2,84), NS
Wysypka		1	< 1%		1	< 1%	0,86 (0,09; 8,20), NS
Zmniejszenie apetytu		0	0%		1	< 1%	0,29 (0,02; 3,47), NS
Zapalenie błon śluzowych		0	0%		0	0%	NS
Astenia		2	1%		1	< 1%	1,72 (0,23; 13,06), NS

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Wymioty		0	0%		0	0%	NS
Obrzęk obwodowy		0	0%		0	0%	NS
Świąd		0	0%		0	0%	NS
Zaparcia		0	0%		1	< 1%	0,29 (0,02; 3,47), NS
Gorączka neutropeniczna		0	0%		0	0%	NS
Suchość skóry		0	0%		0	0%	NS
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**	311	2	0,6%	267	1	0,4%	1,72 (0,23; 13,07); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzą z doniesienia Miles 2015, w którym podano dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych związanych ze skórą; w doniesieniu tym prezentowano działania niepożądane występujące u  $\geq 10$  chorych lub z częstością  $\geq 5\%$  w jednej z grup, różnicy w liczbie chorych przechodzących na docetaksel w stosunku do publikacji Swain 2013 nie wyjaśniono w doniesieniu, prawdopodobnie różnice wynikają z daty odcięcia danych, która może być późniejsza w przypadku nowszego doniesienia;

NS nieistotne statystycznie.

Po przerwaniu leczenia docetakselem działania niepożądane  $\geq 3$ . stopnia występowały rzadko, w większości przypadków u  $\leq 1\%$  chorych w obu grupach. Odnotowano, że w grupie pertuzumabu w odniesieniu do grupy placebo znamienne częściej występowała biegunka (RR = 12,88 [95% CI: 1,29; 129,79]), zaś rzadziej neutropenia (RR = 0,10 [95% CI: 0,01; 0,99]).

#### 1.5.5.5. Poważne (serious) działania niepożądane

Dane o częstości poważnych (serious) działań niepożądanych, zdefiniowanych jako działania niepożądane prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające przyjęcia do lub wydłużonego pobytu w szpitalu, powodujące trwałe lub znaczne niepełnosprawności, wady wrodzone albo działania niepożądane klinicznie istotne lub stany wymagające interwencji zapobiegającej wystąpieniu wcześniej wymienionych, przedstawiono w tabeli poniżej. Dane pochodzą z publikacji Swain 2013 (mediana okresu obserwacji 30 miesięcy) oraz z ostatecznej analizy Swain 2015.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013 i Swain 2015).

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy), Swain 2013</b>							
Poważne działania niepożądane	408	148 <sup>^</sup>	36%	396	115 <sup>^</sup>	29%	<b>1,25 (1,02; 1,53), NNH = 14 (8; 135)</b>
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015</b>							
Gorączka neutropeniczna	408	46	11,3%	396	20	5,1%	<b>2,23 (1,36; 3,69); NNT = 17 (10; 41)</b>

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Neutropenia		18	4,4%		19	4,8%	0,92 (0,49; 1,71); NS
Zapalenie płuc		5	1,2%		9	2,3%	0,54 (0,19; 1,52); NS
Zapalenie tkanki łącznej		10	2,5%		2	0,5%	<b>4,85 (1,21; 19,63); NNH = 52 (25; 310)</b>
Biegunka		13	3,2%		5	1,3%	2,52 (0,95; 6,75); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obejmowały m.in. gorączkę neutropeniczną, neutropenię, biegunkę, zapalenie płuc oraz zapalenie tkanki łącznej;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość poważnych działań niepożądanych była o 25% większa w czasie leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w porównaniu do terapii dwulekowej z wykorzystaniem trastuzumabu i docetakselu, RR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,53). Wynik był istotny statystycznie. Lecząc 14 chorych terapią trójlekową z udziałem pertuzumabu zamiast terapią dwulekową należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego, NNH = 14 (95% CI: 8; 135).

Najczęściej obserwowanymi poważnymi (*serious*) działaniami niepożądanymi w grupie chorych otrzymujących pertuzumab były: gorączka neutropeniczna (11,3%), neutropenia (4,4%) oraz biegunka (3,2%); z kolei w grupie kontrolnej z poważnych działań niepożądanych obserwowano najczęściej gorączkę neutropeniczną (5,1%), neutropenię (4,8%) oraz zapalenie płuc (2,3%). Jedynie w przypadku gorączki neutropenicznej oraz zapalenia tkanki łącznej zaobserwowano znamienne statystycznie różnice, wskazujące na znamienne wyższe ryzyko ich wystąpienia u chorych otrzymujących pertuzumab, w porównaniu do kontroli, odpowiednio RR = 2,23 (95% CI: 1,36; 3,69), NNT = 17 (95% CI: 10; 41) oraz RR = 4,85 (95% CI: 1,21; 19,63), NNH = 52 (95% CI: 25; 310).

#### 1.5.5.6. Kardiologiczne działania niepożądane

Ponieważ stosowanie schematu leczenia z użyciem trastuzumabu powoduje zwiększenie ryzyka działań niepożądanych związanych z sercem (*Swain 2013b*), w badaniu *CLEOPATRA* przedstawiono szczegółową analizę tego rodzaju działań niepożądanych. W poniższej tabeli zaprezentowano informacje dotyczące zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca (LVSD, z ang. *left ventricular systolic dysfunction*).

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory serca; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie *CLEOPATRA* (*Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b i Swain 2015*).

Oceniany punkt końcowy	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR/RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	

Oceniany punkt końcowy	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR/RB (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca)</b>							
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory		18 <sup>^</sup> &	4,4%		33 <sup>^</sup>	8,3%	<b>RR = 0,53 (0,31; 0,92), NNT = 26 (14; 188)</b>
Objawowa (≥ 3. stopnia ciężkości) zaburzenia czynności skurczowej lewej komory	407	4 <sup>#</sup> §	1,0%	397	7 <sup>#</sup> ‡	1,8%	RR = 0,56 (0,18; 1,77), NS
Bezobjawowe (1-3. stopnia) zaburzenia czynności skurczowej lewej komory		14	3,4%		26	6,5%	<b>RR = 0,53 (0,28; 0,98), NNT = 33 (16; 950)</b>
Redukcja wyjściowej LVEF o ≥ 10 p.p. do wartości < 50% <sup>@</sup>	393	15	3,8%	379	25	6,6%	RR = 0,58 (0,31; 1,07), NS
• Frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% po wcześniejszej redukcji (cofnięcie redukcji) <sup>@</sup>	15	13	86,7%	25	18	72,0%	RB = 1,20 (0,82; 1,70), NS
<b>Data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy)</b>							
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory		22	5,4%		34	8,6%	RR = 0,63 (0,38; 1,05), NS
Objawowe (≥ 3. stopnia) zaburzenia czynności skurczowej lewej komory	408	5	1,2%	396	7 <sup>+</sup>	1,8%	RR = 0,69 (0,23; 2,05), NS
Redukcja wyjściowej LVEF o ≥ 10 p.p. do wartości < 50% <sup>@</sup>	394	18	4,6%	378	28	7,4%	RR = 0,62 (0,35; 1,09), NS
• Frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% po wcześniejszej redukcji (cofnięcie redukcji) <sup>@</sup>	18	16	88,9%	28	25	89,3%	RB = 1,00 (0,74; 1,25), NS
<b>Data odcięcia danych: 11 luty 2014 r. (mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy), Swain 2015</b>							
Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory	408	27	6,6%	396	34	8,6%	RR = 0,77 (0,48; 1,25); NS
Redukcja wyjściowej LVEF o ≥ 10 p.p. do wartości < 50% <sup>@</sup>	394	24	6,1%	378	28	7,4%	RR = 0,82 (0,49; 1,38); NS
• Frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% po wcześniejszej redukcji (cofnięcie redukcji) <sup>@</sup>	24	21	87,5%	28	22	78,6%	RB = 1,11 (0,85; 1,48); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ u 1 chorego występowała LVSD 3. stopnia, która nie została uznana za objawową przez badaczy;

‡ u 4 chorych występowała LVSD 3. stopnia, która nie została uznana za objawową przez badaczy;

† u 6 chorych występowała LVSD 3. stopnia, która nie została uznana za objawową przez badaczy;

& u jednego chorego nie wykonano oceny nasilenia tego AE wg NCI-CTCAE;

^ w tym AEs ≥ 3. stopnia odnotowano u 5 (1,2%) chorych z grupy pertuzumabu i 11 (2,8%) chorych z grupy placebo;

^^ poprawa obserwowanej redukcji wyjściowej

# uznane za możliwe (*possibly*) związane z leczeniem i poważne; u 10 (91%) chorych doprowadziły do zakończenia leczenia;

@ ocena wykonana u chorych z dostępnymi wynikami pomiaru LVEF; w krótszym okresie obserwacji odnotowano, że redukcja wyjściowej LVEF do wartości < 40% wystąpiła u 6 chorych w obu analizowanych grupach;

NS nieistotne statystycznie.

W okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca odnotowano, że ryzyko występowania zaburzeń czynności skurczowej lewej komory było istotnie, o 47% niższe, w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,92). Wskaźnik NNT = 26 (95% CI: 14; 188) oznacza, że lecząc 26 pacjentów pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem unikniemy wystąpienia LVSD u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im trastuzumab w skojarzeniu z doce-

takselem. Objawowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory stanowiły około 22% obserwowanych przypadków zaburzeń czynności komorowych – wszystkie zostały uznane za poważne i możliwe (*possibly*) związane z prowadzonym leczeniem. Różnice między schematami leczenia nie były znamienne w przypadku objawowych LVSD, natomiast bezobjawowe LVSD (1-3. stopnia) występowały znamienne rzadziej u chorych leczonych pertuzumabem, RR = 0,53 (95% CI: 0,28; 0,98), NNT = 33 (95% CI: 16; 950). Autorzy próby podali, że żaden z odnotowanych przypadków LVSD nie był śmiertelny.

W okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy różnica w częstości występowania zaburzeń czynności skurczowej lewej komory między grupami utraciła istotność statystyczną. Wszystkie pozostałe parametry (częstość występowania objawowej LVSD oraz poszczególne zmiany LVEF) także nie różniły się znamienne między grupami leczenia.

Po okresie obserwacji o medianie około 50 miesięcy, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca: RR = 0,77 (95% CI: 0,48; 1,25), podobnie nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia redukcji wyjściowej LVEF o  $\geq 10$  p.p. (ale mniej niż 50%) pomiędzy grupą pertuzumabu i kontrolną: RR = 0,83 (95% CI: 0,49; 1,40). Wśród 24 chorych ze wspomnianą redukcją LVEF otrzymujących pertuzumab, u 21 (87,5%) stwierdzono cofnięcie się redukcji LVEF, podobnie cofnięcie takie zaobserwowano u 22/28 (78,6%) chorych z grupy kontrolnej. W stosunku do analizy z poprzedniego okresu obserwacji, odnotowano jeden nowy przypadek objawowego zaburzenia czynności lewej komory serca po 40 miesiącach terapii w grupie pertuzumabu, który jednak ustąpił 3 miesiące po wycofaniu obu stosowanych leków (pertuzumabu i trastuzumabu).

W krótszym okresie obserwacji wykazano również, że ryzyko wystąpienia pierwszego przypadku zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w danym okresie czasu było mniejsze w grupie pacjentów otrzymujących pertuzumab w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, HR = 0,42 (95% CI: 0,24; 0,76),  $p = 0,0036$ .

W publikacji *Swain 2013b* przedstawiono także informacje na temat poszczególnych działań niepożądanych związanych z sercem – dane zawiera poniższa tabela.



Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi z sercem; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013b).

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<b>Data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca)</b>							
Jakiegokolwiek AEs związane z sercem <sup>^</sup>		59	14,5%		65	16,4%	0,89 (0,64; 1,22), NS
Tachykardia		10	2,5%		12	3,0%	0,81 (0,36; 1,82), NS
Kołatanie serca		11	2,7%		10	2,5%	1,07 (0,47; 2,44), NS
Wysiłek osierdziowy		5	1,2%		6	1,5%	0,81 (0,27; 2,49), NS
Bradykardia		4	1,0%		1	0,3%	3,90 (0,59; 25,90), NS
Tachykardia zatokowa		3	0,7%		2	0,5%	1,46 (0,29; 7,29), NS
Arytmia		2	0,5%		1	0,3%	1,95 (0,26; 14,86), NS
Migotanie przedsionków		0	0,0%		3	0,8%	0,14 (0,01; 1,48), NS
Kardiomegalia		2	0,5%		1	0,3%	1,95 (0,26; 14,86), NS
Dysfunkcja rozkrczowa		2	0,5%		1	0,3%	1,95 (0,26; 14,86), NS
Dusznicza bolesna		1	0,2%		1	0,3%	0,98 (0,10; 9,32), NS
Niewydolność zastawki mitralnej		2	0,5%		0	0,0%	4,88 (0,44; 54,22), NS
Zawał mięśnia sercowego		0	0,0%		2†	0,5%	0,20 (0,02; 2,16), NS
Bradykardia zatokowa	407	2	0,5%	397	0	0,0%	4,88 (0,44; 54,22), NS
Dodatkowe skurcze nadkomorowe		1	0,2%		1	0,3%	0,98 (0,10; 9,32), NS
Tachyarytmia		0	0,0%		2	0,5%	0,20 (0,02; 2,16), NS
Dodatkowe skurcze komorowe		1	0,2%		1	0,3%	0,98 (0,10; 9,32), NS
Zakrzepica przedsionka		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Blok odnogi prawej		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Zastoinowa niewydolność serca		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Niewydolność układu krążenia		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Skurcze dodatkowe		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Niedotlenienie mięśnia sercowego		0	0,0%		1†	0,3%	0,33 (0,03; 3,94), NS
Zapalenie osierdzia		0	0,0%		1†	0,3%	0,33 (0,03; 3,94), NS
Tachykardia nadkomorowa		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Niewydolność zastawki trójdzielnej		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS

AEs	PERT + TRAS + DOC			PBO + TRAS + DOC			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Komorowe zaburzenia rytmu		1	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS
Migotanie komór		1†	0,2%		0	0,0%	2,93 (0,24; 35,55), NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ łącznie z LVSD;

† AEs ≥ 3. stopnia raportowane w grupie pertuzumabu: migotanie komór (0,2%), a w grupie placebo: zawał mięśnia sercowego (0,5%), niedotlenienie mięśnia sercowego (0,3%), zapalenie osierdzia (0,3%); ogółem AEs ≥ 3. stopnia związane z sercem (łącznie z LVSD) odnotowano u 1,5% chorych leczonych pertuzumabem i 3,8% z grupy placebo;

NS nieistotne statystycznie.

Poszczególne działania niepożądane związane z sercem w żadnej z analizowanych grup nie występowały częściej niż u 3% chorych. Nie odnotowano, aby ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych różniło się istotnie między wyróżnionymi schematami leczenia, podobnie częstość wystąpienia jakichkolwiek AEs związanych z sercem była podobna między grupami (pertuzumab: 14,5%, placebo: 16,4%), RR = 0,89 (95% CI: 0,64; 1,22).

#### 1.5.5.6.1. Ocena parametrów elektrokardiograficznych

W publikacji *Garg 2013* przedstawiono informacje na temat wpływu pertuzumabu na poszczególne parametry elektrokardiograficzne (EKG). W prezentowanej ocenie pomiary obejmowały: długość zespołu QRS, odstęp PR, tętno, odstęp QT, odstęp RR, załamek U, załamek T oraz przypadki nieprawidłowej morfologii EKG. W analizie uwzględniono 37 kobiet (20 z grupy pertuzumabu i 17 z grupy kontrolnej). Średnia wieku chorych wynosiła 53,1 lat, a średnia masa ciała 70,9 kg.

W opisaney analizie *post-hoc* stwierdzono, że w obu analizowanych grupach leczenia wartości QTcF (odstępu QT z korekcją Fridericia) pozostawały w granicach normy oraz poniżej wartości progowych wyznaczających zmiany istotne klinicznie. Także wartości pozostałych ocenianych parametrów utrzymywały się w prawidłowym zakresie. U żadnej chorej leczonej pertuzumabem nie odnotowano nieprawidłowego EKG. Nie wykazano także związku między stężeniem pertuzumabu a zmianami wartości odstępu QT w porównaniu do wartości wyjściowych ( $\Delta$ QTcF).

## 1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA*, albo w badaniach fazy I i fazy II prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym *CLEOPATRA* 408 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 50\%$ ) były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg. NCI-CTCAE (wersja 3.) ( $> 10\%$ ) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia, a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 1,2% pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Perjeta oraz u 1,5% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Zgony były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną i (lub) zakażeniem.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane obserwowane w rejestracyjnym badaniu klinicznym *CLEOPATRA*, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem. Ponieważ produkt Perjeta jest stosowany z trastuzumabem i docetakselem, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Perjeta w badaniach fazy I i fazy II było zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu *CLEOPATRA*, chociaż częstość występowania i najczęstsze działania niepożądane różniły się w zależności od tego, czy produkt leczniczy Perjeta był podawany w monoterapii, czy jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 30. Podsumowanie działań niepożądanych z rejestracyjnego badania klinicznego CLEOPATRA (ChPL Perjeta 2014).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła	zapalenie wałów paznokciowych	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, anemia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna <sup>^</sup> , reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin <sup>^^</sup>	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu <sup>†</sup>	-	-
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, neuropatia czuciowa obwodowa, bóle głowy <sup>†</sup> , zawroty głowy, zaburzenia smaku	-	-
Zaburzenia oka	zwiększone łzawienie	-	-
Zaburzenia serca	-	zaburzenie czynności lewej komory <sup>†</sup> (w tym zastoinowa niewydolność serca)	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność <sup>†</sup> , kaszel <sup>†</sup>	wysięk opłucnowy	śródmięszkowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka <sup>†</sup> , wymioty <sup>†</sup> , zapalenie jamy ustnej, nudności <sup>†</sup> , zaparcia <sup>†</sup> , niestrawność	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, wysypka <sup>†</sup> , choroby paznokci, świąd, suchość skóry	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie śluzówki/zapalenie błon śluzowych, ból <sup>†</sup> , obrzęk <sup>†</sup> , gorączka, zmęczenie <sup>†</sup> , astenia <sup>†</sup>	dreszcze	-

\* w tym działania niepożądane zakończone zgonem;

<sup>^</sup> nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk;

<sup>^^</sup> reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym;

<sup>†</sup> z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, neutropenii, leukopenii, zwiększonego łzawienia, śródmięszkowej choroby płuc, zapalenia wałów paznokciowych i łysienia, wszystkie zdarzenia w tej tabeli zgłaszano również u przynajmniej 1% pacjentów uczestniczących w badaniach produktu leczniczego Perjeta w monoterapii, choć nie były one uznane przez badacza za przyczynowo związane z produktem Perjeta. Bardzo częste działania niepożądane (zgłaszane u ≥ 10% pacjentów przyjmujących produkt Perjeta w monoterapii) oznaczono w tabeli symbolem „†”.

### **Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab po zakończeniu terapii docetakselem**

W rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA* po zakończeniu terapii docetakselem działania niepożądane były zgłaszane rzadziej. Po odstawieniu docetakselu działania niepożądane w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem występowały u < 10% pacjentów, z wyjątkiem biegunki (28,1%), infekcji górnych dróg oddechowych (18,3%), wysypki (18,3%), bólu głowy (17,0%) i zmęczenia (13,4%), zapalenia nosogardzieli (17,0%), osłabienia (13,4%), świądu (13,7%), bólu stawów (11,4%), nudności (12,7%), bólu kończyn (13,4%), bólu pleców (12,1%) i kaszlu (12,1%).

#### **Opis wybranych działań niepożądanych**

##### *Dysfunkcja lewej komory*

W badaniu rejestracyjnym *CLEOPATRA*, 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).

##### *Reakcje na wlew*

Reakcję na wlew zdefiniowano w rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA*, jako każde raportowane zdarzenie 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, ból mięśniowy i wymioty.

### *Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja*

W rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA* 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 NCI-CTCAE. 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.

### *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 u 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%).

### *Biegunka*

W rejestracyjnym badaniu klinicznym *CLEOPATRA* biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Perjeta i u 48,7% pacjentów, którym podawano placebo. Większość zdarzeń miała łagodne-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.

### *Wysypka*

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.

### *Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych*

Częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE (wersja 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.) (*ChPL Perjeta 2015*).

## 1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: 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*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania pertuzumabu.

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) do najczęstszych (> 30% chorych) działań niepożądanych podczas leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem należy biegunka, łysienie, neutropenia, nudności, zmęczenie, wysypka oraz neuropatia obwodowa. Wskazano, że podczas terapii pertuzumabem mogą wystąpić kardiomiopatie, takie jak zastoinowa niewydolność serca oraz obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) – zalecono monitorowanie czynności serca przed i w trakcie leczenia, a w przypadku odnotowania klinicznie istotnej redukcji LVEF zakończenie terapii. Ponadto podano, że pertuzumab może powodować poważne uszkodzenia płodu i powstawanie wad wrodzonych – z tego względu konieczne jest poinformowanie chorych o potencjalnym ryzyku, przeprowadzenie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji podczas jego trwania. W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych związanych z wlewem oraz reakcji nadwrażliwości wskazane jest ich monitorowanie, a w przypadku wystąpienia takich działań w stopniu ciężkim zredukowanie lub przerwanie wlewu terapii oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia zapobiegawczego. Monitorowanie jest również zalecane także w przypadku reakcji nadwrażliwości/anafilaksji – w momencie wystąpienia takich działań w stopniu ciężkim należy przerwać wlew i podać pacjentowi odpowiednią terapię medyczną (FDA 2015). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Perjeta zamieszczonych w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.



Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem były: biegunka, łysienie oraz neutropenia, które odnotowano u > 50% chorych. Najczęściej obserwowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi była gorączka neutropeniczna, biegunka i neutropenia. Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować u chorych z nadwrażliwością na pertuzumab lub substancje pomocnicze. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1298 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii pertuzumabem. Do najczęstszych należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (26,6% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (24,9%) oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (17,8%) (EMA 2015, *EudraVigilance* 2015).

Data ostatniego wyszukiwania: do 25 maja 2015 roku.

## 1.8. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących pertuzumabu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę (pertuzumab OR Perjeta OR Omnitarg) AND (trastuzumab OR Herceptin). Wyszukiwanie przeprowadzono 25 maja 2015 r. i otrzymano 70 trafień. Wśród znalezionych badań poszukiwano badań klinicznych z randomizacją lub bez randomizacji oceniających skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią docetakselem w I linii leczenia chorych z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tych badań podano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01572038	A Multicenter, Open-label, Single-arm Study of a Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and a Taxane in First Line Treatment of Patients With HER2- Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie III fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej. <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem (docetaksel, paklitaksel lub nab-paklitaksel) w I linii leczenia chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (z wyłączeniem chorych wcześniej leczonych w kierunku choroby przerzutowej lub lokalnej wznowy miejscowej, terapią inną niż hormonalna).	<b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2012 r. <b>Zakończenie:</b> maj 2018 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – maj 2018). <b>Liczba uczestników:</b> 1500. <b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02101879	Cardiotoxicity in Metastatic Her 2 Positive Patients Treated With First Line Trastuzumab, Pertuzumab and Taxanes Based Regimen	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej. <b>Cel:</b> ocena kardiotoksyczności wywołanej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanami stosowanym w I linii leczenia chorych na HER-2 dodatniego przerzutowego raka piersi.	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2014 r. <b>Zakończenie:</b> sierpień 2016 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – marzec 2016 r.). <b>Liczba uczestników:</b> 20. <b>Sponsor:</b> Rambam Health Care Campus. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02344472	DETECT V / CHEVENDO Chemo- Versus ENDOcrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive	<b>Metodyka:</b> badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia i z aktywną kontrolą. <b>Cel:</b> porównanie skojarzenia trastuzumabu i pertuzumabu z chemoterapią (w tym ramię z docetakselem) lub hormonoterapią u chorych z HER2 dodatnim i hormono-dodatnim przerzutowym rakiem piersi.	<b>Rozpoczęcie:</b> kwiecień 2015 r. <b>Zakończenie:</b> marzec 2021 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – marzec 2021 r.). <b>Liczba uczestników:</b> 270. <b>Sponsor:</b> Prof. W. Janni.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Metastatic Breast Cancer		Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.
NCT02402712	Phase IIIb Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Herceptin SC With Perjeta and Docetaxel in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie eksperymentalne III fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena tolerancji i bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego podskórnie (Herceptin) w skojarzeniu z pertuzumabem i docetakselem u kobiet z HER-2 dodatnim przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem piersi.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> maj 2015 r.</p> <p><b>Zakończenie:</b> listopad 2018 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2018 r.).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 400.</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>
NCT02445586	A Phase IV, Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Pertuzumab (In Combination With Trastuzumab and Docetaxel) In First Line Treatment of Indian Patients With HER2-Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer	<p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie eksperymentalne IV fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu podawanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia chorych pochodzenia indyjskiego z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2015 r.</p> <p><b>Zakończenie:</b> wrzesień 2018 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 52.</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche.</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów.</p>

## 1.9. Podsumowanie wyników

Odnaleziono 17 aktualnych przeglądów systematycznych, w tym w 7 oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu (*Capelan 2013, De Mattos-Arruda 2013, Drucker 2012, Keating 2012, McCormack 2013, Sendur 2012, Zagouri 2013*), a w pozostałych 10 – leki ukierunkowane molekularnie anty-HER2 w leczeniu raka piersi w różnych stadiach zaawansowania (*De Mattos-Arruda 2012, Fralick 2012, Kawalec 2015, Kumler 2014, Li 2014, Nielsen 2013, Sendur 2013, Valachis 2013, Yu 2015, Zhang 2014*).

We wszystkich przeglądach systematycznych opisano badanie uwzględnione w niniejszym raporcie. Nie odnaleziono natomiast żadnych dodatkowych prób klinicznych spełniających przyjęte kryteria selekcji, które nie zostałyby włączone, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy opracowań przedstawili wnioski o istotnie większej skuteczności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do leczenia trastuzumabem i docetakselem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i zwiększaniu częstości odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

### **Pertuzumab + trastuzumab i docetaksel vs placebo + trastuzumab i docetaksel – badanie RCT**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną wysokiej jakości próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo – *CLEOPATRA (the Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab, NCT00567190)* oceniającą pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do trastuzumabu z docetakselem i placebo w populacji 808 chorych na raka piersi HER2-dodatniego, przerzutowego lub z nieoperacyjnym nawrotem miejscowym, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością (5/5 punktów w skali Jadad).

Główne wyniki badania opisano w publikacji *Baselga 2012*, ich aktualizację w publikacji *Swain 2013* (korzystano również z wersji manuskryptowej zawierającej dodatkowe dane: *Swain 2013a*), a wyniki końcowe w publikacji *Swain 2015*. Włączono również 6 innych publikacji prezentujących: ocenę jakości życia chorych (*Cortés 2013*), wartość predykcyjną biomarkerów (*Baselga 2014*), wpływ pertuzumabu na parametry EKG (*Garg 2013*), ocenę w grupach wiekowych (*Miles 2013*), ocenę toksyczności kardiologicznych (*Swain 2013b*) oraz analizę przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (*Swain 2014*); włączono również doniesienia konferencyjne *Miles 2012* oraz *Miles 2015*.

W badaniu wyróżniono 3 punkty odcięcia danych: po medianie obserwacji 19,3 miesiąca (13 maja 2011 r.), 30 miesięcy (14 maja 2012 r.) oraz 50 miesięcy w przypadku końcowej analizy OS (11 lutego 2014 r.).

### Skuteczność kliniczna

Ocenę przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) przeprowadzono w populacji ITT, natomiast analizę odpowiedzi na leczenie wykonano w obrębie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą.

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie niezależnej pertuzumab znamienne wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby o 6,1 miesiąca w porównaniu do kontroli (18,5 vs 12,4 miesiąca): HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75),  $p < 0,001$ . W ocenie badaczy wyniki były zgodne z tymi z oceny niezależnej (okres obserwacji o medianie 19,3 miesiąca): 18,5 vs 12,4 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78),  $p < 0,001$ ; co potwierdzono w okresie obserwacji o medianie 30 miesięcy: 18,7 vs 12,4 miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81) oraz w ostatecznej analizie (50 miesięcy), w której pertuzumab istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby o 6,3 miesiąca (18,7 vs 12,4): HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,80),  $p < 0,001$ .

**Przeżycie całkowite (OS).** W okresie obserwacji o medianie 19,3 miesiąca przeżycie było dłuższe w grupie pertuzumabu, ale wynik nie przekroczył przyjętego progu istotności statystycznej dla analizy wstępnej: HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88). Nastąpiło to w kolejnej analizie w okresie obserwacji 30 miesięcy, gdzie wykazano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie pertuzumabu: HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84),  $p = 0,0008$ . W tym momencie umożliwiono pacjentom z grupy kontrolnej po wystąpieniu progresji otrzymywanie pertuzumabu (*cross-over*). Ostatecznie, w okresie obserwacji 50 miesięcy potwierdzono, że pertuzumab istotnie wydłuża przeżycie o 15,7 miesiąca: 56,5 vs 40,8; HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84),  $p < 0,001$ ; przy czym jest to analiza konserwatywna gdyż uwzględnia pacjentów podlegających *cross-over*.

Uzyskane w dwóch analizach wrażliwości wyniki umacniają główną ocenę: przy cenzorowaniu chorych przechodzących z placebo na pertuzumab w momencie *cross-over* różnice w medianach przeżycia osiągnęły 16,9 miesiąca: 56,5 vs 39,6 miesiąca, HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,78),  $p < 0,001$ ; a przy usuwaniu takich chorych z obliczeń – 21,8 miesiąca: 56,5 vs 34,7 miesiąca, HR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,67);  $p < 0,001$ .

Prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w danych okresach czasu wyniosły odpowiednio (odcięcie danych 11 lutego 2014 r.): 1-roczone OS: 94,4% (95% CI: 92,1%; 96,7%) vs 89,0% (95% CI: 85,9%;

92,1%); 2-letnie OS: 80,5% (95% CI: 76,5%; 84,4%) vs 69,7% (95% CI: 65,0%; 74,3%); 3-letnie OS: 68,2% (95% CI: 63,4%; 72,9%) vs 54,3% (95% CI: 49,2%; 59,4%); oraz 4-letnie OS: 57,6% (95% CI: 52,4%; 62,7%) vs 45,4% (95% CI: 40,2%; 50,6%).

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).** W grupie pertuzumabu prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe w porównaniu do kontroli: RB = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,27), NNT = 10 (95% CI: 6; 24). Mediana czasu trwania odpowiedzi była o 7,7 miesiąca dłuższa w grupie pertuzumabu, gdzie wyniosła 20,2 (95% CI: 16,0; 24,0) miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej – 12,5 (95% CI: 10,0; 15,0) miesięcy.

**Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).** Nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jako pierwszego miejsca progresji: 13,7% vs 12,6%, RR = 1,09 (95% CI: 0,77; 1,55). Odnotowano natomiast, że mediana czasu do progresji w OUN jest istotnie dłuższa w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy placebo, odpowiednio 15,0 miesięcy vs 11,9 miesiąca: HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85),  $p = 0,0049$ . Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutami do OUN, jako pierwszego miejsca progresji, wyniosła 34,4 miesiąca w grupie pertuzumabu oraz 26,3 miesiąca w kontroli: HR = 0,66 (95% CI: 0,39; 1,11), wynik nieistotny w teście log-rank ( $p = 0,1139$ ), istotny w teście Wilcoxon ( $p = 0,0449$ ).

**Jakość życia.** Dodanie pertuzumabu do terapii trastuzumabem i docetakselem nie wywiera niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych ocenianą wg podskali TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*) kwestionariusza FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*). Klinicznie istotne obniżenie jakości życia o  $\geq 5$  punktów w podskali TOI-PFB odnotowano u podobnego odsetka chorych w grupie z i bez pertuzumabu (odpowiednio 59,5% i 56,7%), zaś czas do pogorszenia jakości życia wg tej podskali był podobny w analizowanych grupach: 18,4 vs 18,3 tygodnia, HR = 0,97 (95% CI: 0,81; 1,16),  $p = 0,7161$ .

Analiza objawów choroby w podskali BCS (*Breast Cancer Subscale*) dla raka piersi dowiodła natomiast, że mediana czasu do ich pogorszenia jest istotnie dłuższa u chorych otrzymujących terapię skojarzoną z pertuzumabem (26,7 tygodnia) w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (18,3 tygodnia): HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93),  $p = 0,0061$ .

W obu przypadkach wyniki potwierdzono w analizie wrażliwości, w której brakujące dane zastąpiono najgorszym wynikiem uzyskanym przez pacjenta.

**Bezpieczeństwo**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Ocena częstości, nasilenia oraz rodzaj obserwowanych działań niepożądanych była podobna dla poszczególnych okresów obserwacji. W najdłuższym okresie obserwacji o medianie 50 miesięcy odnotowano, że w grupie pertuzumabu istotnie częściej występowały (bez względu na nasilenie): biegunka RR = 1,40 (95% CI: 1,25; 1,59), NNH = 6 (95% CI: 4; 8); wysypka: RR = 1,56 (95% CI: 1,26; 1,94), NNH = 8 (95% CI: 6; 14); zapalenie błon śluzowych: RR = 1,36 (95% CI: 1,06; 1,76), NNH = 14 (95% CI: 8; 73); świąd: RR = 1,75 (95% CI: 1,22; 2,51), NNH = 14 (95% CI: 9; 36); gorączka neutropeniczna: RR = 1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), NNH = 17 (95% CI: 10; 53); infekcje górnych dróg oddechowych: RR = 1,45 (95% CI: 1,07; 1,97), NNH = 16 (95% CI: 9; 86); bóle głowy: RR = 1,34 (95% CI: 1,03; 1,74), NNH = 16 (95% CI: 9; 130); skurcze mięśni: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,40), NNH = 20 (95% CI: 12; 63) i suchość skóry: RR = 1,86 (95% CI: 1,17; 2,98), NNH = 20 (95% CI: 11; 75). Z kolei znamienne rzadziej w grupie pertuzumabu (w porównaniu do grupy kontrolnej) występowały zaparcia: RR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 26). Zaznaczyć należy, że po przerwaniu stosowania docetakselu częstość działań niepożądanych znacząco spadła, a istotne różnice pomiędzy grupą pertuzumabu, a kontrolą utrzymały się tylko w zakresie biegunki, wysypki, świądu, infekcji górnych dróg oddechowych oraz skurczów mięśni.

W poszczególnych okresach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku przerwania leczenia z powodu AEs, a także w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zgonu.

W większości przypadków AEs  $\geq 3$ . stopnia nie odnotowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami. W najdłuższym okresie obserwacji istotnie częściej podczas terapii schematem z zastosowaniem pertuzumabu stwierdzano gorączkę neutropeniczną: RR = 1,81 (95% CI: 1,19; 2,76), NNH = 17 (95% CI: 10; 53) i biegunkę: RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,10), NNH = 24 (95% CI: 13; 142).

Ryzyko wystąpienia poważnych (*serious*) AEs było statystycznie znamienne większe podczas leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, niż w trakcie terapii bez pertuzumabu (okres obserwacji 30 miesięcy): RR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,53), NNH = 14 (95% CI: 8; 135).

W okresach obserwacji o medianie 30 i 50 miesięcy nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami terapii w częstości występowania zaburzeń czynności skurczowej lewej komory (LVEF) ogółem oraz objawowej, a także w odsetku chorych z określonymi zmianami LVEF. Poszczególne działania niepożądane związane z sercem w żadnej z analizowanych grup nie występowały częściej niż u 3% chorych – w żadnym przypadku różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dodatkowo w analizie *Garg 2013* stwierdzono, że podawanie chorym pertuzumabu nie miało wpływu na wartości poszczególnych parametrów EKG, które utrzymywały się w prawidłowym zakresie.



Tabela 32. Podsumowanie wyników badania z randomizacją wg GRADE: pertuzumab vs placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA .

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PERT + TRAS + DOC	PBO + TRAS + DOC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
PFS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	<b>HR = 0,65 (0,54; 0,78); p &lt; 0,001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
PFS; ocena niezależna, mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	<b>HR = 0,62 (0,51; 0,75); p &lt; 0,001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
PFS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	257/402 (63,9%)†	296/406 (72,9%)†	<b>HR = 0,69 (0,58; 0,81); IS</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
PFS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	284/402 (70,6%)†	320/406 (78,8%)†	<b>HR = 0,68 (0,58; 0,80); p &lt; 0,001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
OS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	69/402 (17,2%)†	94/406 (23,6%)†	HR = 0,64 (0,47; 0,88); p = 0,005^	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
OS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	113/402 (41,8%)†	154/406 (37,9%)†	<b>HR = 0,66 (0,52; 0,84);</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PERT + TRAS + DOC	PBO + TRAS + DOC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
<b>p = 0,0008</b>											
OS; ocena badaczy, mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	168/402 (41,8%) <sup>†</sup>	221/406 (54,4%) <sup>†</sup>	<b>HR = 0,68 (0,56; 0,84); p &lt; 0,001</b>	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź obiektywna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	275/343 (80,2%) <sup>†</sup>	233/336 (69,3%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,16 (1,06; 1,27); p = 0,001</b>	<b>NNT = 10 (6; 24)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane; mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	148/408 (36%) <sup>†</sup>	115/396 (29%) <sup>†</sup>	<b>RR = 1,25 (1,02; 1,53); IS</b>	<b>NNH = 14 (8; 135)</b>	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z sercem; mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	59/407 (14,5%) <sup>†</sup>	65/397 (16,4%) <sup>†</sup>	RR = 0,89 (0,64; 1,22); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	23/407 (5,7%) <sup>†</sup>	20/397 (5,0%) <sup>†</sup>	RR = 1,12 (0,63; 1,99); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	30/408 (7,4%) <sup>†</sup>	23/396 (5,8%) <sup>†</sup>	RR = 1,27 (0,75; 2,13); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						PERT + TRAS + DOC	PBO + TRAS + DOC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	34/408 (8,3%) <sup>†</sup>	23/396 (5,8%) <sup>†</sup>	RR = 1,43 (0,87; 2,38); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działanie niepożądane prowadzące do zgonu; mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	8/408 (2,0%) <sup>†</sup>	12/396 (3,0%) <sup>†</sup>	RR = 0,65 (0,27; 1,52); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Działanie niepożądane prowadzące do zgonu; mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	8/408 (2,0%) <sup>†</sup>	12/396 (3,0%) <sup>†</sup>	RR = 0,65 (0,27; 1,52); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

^ różnica nieistotna statystycznie, gdyż nie osiągnięto założonej wartości progowej O'Brien-Fleminga: HR ≤ 0,603 oraz p ≤ 0,0012;

† n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

nd. nie dotyczy.

## 1.10. Dyskusja

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie i najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, stanowiącym 25% przypadków zdiagnozowanych w 2012 roku (*KRN 2014*). Rak piersi charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym i przebiegiem, wymagającym zastosowania zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego. U osób w zaawansowanym stadium nowotworu istotnym czynnikiem rokowniczym jest stan ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), który odpowiada za wzrost, różnicowanie i funkcjonowanie komórek. Nadmierna ekspresja białka receptorowego HER2 lub amplifikacja genu kodującego to białko dotyczy około 15-20% chorych i jest związana z bardziej agresywnym przebiegiem nowotworu (*Kumler 2014*), ponieważ wskutek dimeryzacji receptora HER2 dochodzi do uaktywnienia przekazywania sygnału do wnętrza komórek nowotworowych co prowadzi do szybkiego wzrostu, namnażania komórek oraz rozwoju przerzutów. Nadekspresja HER2 w raku piersi jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z krótszym czasem przeżycia całkowitego w naturalnym przebiegu choroby (*Pauletti 2000*). Potwierdzenie nadmiernej ekspresji białka HER2 wymaga wdrożenia leczenia ukierunkowanego molekularnie (anty-HER2). Standardem postępowania w takim przypadku jest zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (*Sienkiewicz-Kozłowska 2001*).

Trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane jest przeciw subdomenie IV z receptora HER2 (*Dębska 2011, ChPL Herceptin 2015*). Mechanizm działania leku jest złożony (*Dębska 2011*). Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) (*ChPL Herceptin 2015*), gdyż fragment Fc trastuzumabu jest rozpoznawany przez receptor Fcγ komórek NK. Jeżeli przeciwciało zostaje związane z komórką nowotworową, inicjuje to atak komórek NK w mechanizmie ADCC. Ponadto lek ten hamuje cykl komórkowy w fazie G1/S, powoduje zwiększenie aktywności białka p27 oraz zmniejszenie aktywności cykliny D1 oraz kinazy CDK2, a podawany w skojarzeniu z radioterapią i chemioterapią hamuje procesy naprawcze. Z kolei w badaniach przedklinicznych wykazano, iż trastuzumab bierze udział w hamowaniu angiogenezy (*Dębska 2011*).

Zastosowanie trastuzumabu i chemioterapii istotnie poprawia przeżycie całkowite u chorych z chorobą przerzutową, jednak u wielu z nich ostatecznie dochodzi do progresji choroby, co wskazuje na potrzebę poszukiwania nowych opcji terapeutycznych o większej efektywności (*McCormack 2013*). U około 15% chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią stwierdza się progre-

się choroby (*Esteva 2002, Nahta 2007, Maly 2014*). Jedną z możliwości zwiększenia częstości odpowiedzi na leczenie bez progresji choroby jest skojarzenie z trastuzumabem innego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-HER2, pertuzumabu, którego działanie, odmiennie niż trastuzumabu, polega na zapobieganiu dimeryzacji receptorów HER2 z innymi receptorami HER. Taki schemat może zwiększać efekt terapeutyczny leczenia poprzez uzyskanie synergistycznego działania obu leków ukierunkowanych molekularnie.

Produkt leczniczy Perjeta® (pertuzumab) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest nacelowane na subdomenę II domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2, dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4 (*ChPL Perjeta® 2015*). W praktyce oznacza to, że wiąże się on z innym epitopem niż trastuzumab (*Tokajuk 2011, Reynolds 2014*). W rezultacie tego produkt leczniczy Perjeta® hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab, podobnie jak trastuzumab, pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Mechanizm działania pertuzumabu jest komplementarny do mechanizmu trastuzumabu i wzmacnia jego efektywność kliniczną (*ChPL Perjeta® 2015*).

Heterodimerem, który najsilniej przekazuje sygnał onkogenny jest para HER2-HER3 i dlatego korzystne jest stosowanie trastuzumabu w połączeniu z molekułą zdolną do hamowania szlaków sygnałowych zależnych od HER3 (*Ahn 2012*). W przypadku pertuzumabu wykazano, iż skutecznie hamuje on tworzenie heterodimerów HER2-HER3 (*Harbeck 2013*). Skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem daje więc synergistyczny efekt, który wykazano w badaniach przedklinicznych, gdzie terapia ta hamowała sygnalizację wewnątrzkomórkową i proliferację linii komórkowych nowotworu piersi (*Reynolds 2014*). Dodatkowo stosowanie leczenia skojarzonego badane *in vivo* na ksenograftach nowotworu piersi HER2-dodatniego zwiększało efektywność terapii przeciwnowotworowej w porównaniu z oboma lekami stosowanymi w monoterapii (*Harbeck 2013, Reynolds 2014*). Terapia skojarzona pertuzumabem podawanym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią stanowi innowacyjną i najbardziej obiecującą formę leczenia pacjentów z progresją choroby po terapii skojarzonej trastuzumabem (*Maly 2014*).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu (Perjeta®) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

Wykonano przegląd systematyczny w zalecanych bazach informacji medycznych bez ograniczenia na rodzaj publikacji. Wykonano także uzupełniające wyszukiwanie doniesień konferencyjnych ze spotkań i sympozjów wybranych towarzystw naukowych. Dodatkowo przeprowadzono analizę referencji odnalezionych publikacji w celu identyfikacji ewentualnych dalszych opracowań.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem ze skojarzeniem placebo, trastuzumabu i docetakselu w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim lub nieoperacyjną wznową miejscową: *CLEOPATRA* (badanie opisane w 10 publikacjach i 2 doniesieniach konferencyjnych). Nie zidentyfikowano innych prób klinicznych z ocenianym schematem z pertuzumabem w docelowej populacji chorych, w tym innych badań z randomizacją.

Odnaleziono również 17 przeglądów systematycznych, których celem w większości była ocena leków ukierunkowanych molekularnie anty-HER2 w populacji chorych z rakiem piersi. Odnalezione opracowania wtórne potwierdziły trafność przeprowadzonego wyszukiwania – w żadnym z nich nie opisano próby, która spełniałaby kryteria selekcji przyjęte w niniejszej analizie, a nie zostałyby włączone. W przeglądach stwierdzono zgodnie, że w odniesieniu do terapii trastuzumabem i docetakselem, zastosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem skutkuje istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym i przeżyciem bez progresji choroby, przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

W jedynym włączonym do raportu badaniu z randomizacją, *CLEOPATRA*, dowiedziono, że dodanie pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu prowadzi do istotnego wydłużenia, o około 16 miesięcy, przeżycia całkowitego w odniesieniu do skojarzenia trastuzumabu z docetakselem – dla najdłuższego okresu obserwacji o medianie 50 miesięcy hazard względny wyniósł 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84). Także przeżycie bez progresji choroby było znamienne, o blisko 6 miesięcy dłuższe u pacjentów otrzymujących pertuzumab, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy prowadzących próbę. Chorzy leczeni schematem z pertuzumabem znamienne częściej uzyskiwali także obiektywną odpowiedź na leczenie niż pacjenci otrzymujący leczenie kontrolne (82,2% vs 69,3%) – głównie w związku z większym odsetkiem częściowych odpowiedzi w grupie pertuzumabu. Ponadto w badaniu wykazano, że dodanie pertuzumabu do terapii trastuzumabem i docetakselem nie wywiera niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych. Co więcej pertuzumab istotnie wydłuża, o około 8,4 tygodnia, medianę czasu do pogorszenia objawów raka piersi.

Terapia z udziałem pertuzumabu u chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim lub nieoperacyjną wznową miejscową charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęst-

szych działań niepożądanych podczas leczenia pertuzumabem należały: biegunka, łysienie i neutropenia, które odnotowano u ponad połowy chorych. Stwierdzono, że w grupie pertuzumabu istotnie częściej występowały: biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych, świąd, gorączka neutropeniczna, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, skurcze mięśni i suchość skóry. Z kolei znacznie rzadziej w grupie pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej występowały zaparcia. Zaznaczyć należy, że po przerwaniu stosowania docetakselu częstość działań niepożądanych znacząco spadła, a istotne różnice pomiędzy grupą pertuzumabu, a kontrolą utrzymały się tylko w zakresie biegunki, wysypki, świądu, infekcji górnych dróg oddechowych oraz skurczów mięśni. W przypadku działań niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia u chorych otrzymujących pertuzumab istotnie częściej występowały gorączka neutropeniczna i biegunka. Dołączenie pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii docetakselem nie wpływało na zwiększenie ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności, typowej dla terapii trastuzumabem. Dodatkowo stwierdzono, że podczas stosowanej terapii wartość poszczególnych parametrów elektrokardiograficznych pozostawała w granicach normy. Ryzyko przerwania leczenia i zgonów z powodu działań niepożądanych nie różniło się między grupami, jednakże częstość poważnych działań niepożądanych była o 25% większa w przypadku pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania bez randomizacji, które dotyczyłoby pertuzumabu stosowanego w ocenianym schemacie leczenia w docelowej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. Niemniej jednak obecnie prowadzone jest badanie kohortowe *PERUSE* (NCT01572038), które ocenia stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanami (w tym docetaksel) w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi; zakończenie badania przewidziane jest w maju 2018 roku. Warto przy tym zaznaczyć, że w wyniku wyszukiwania odnaleziono próbę kohortową II fazy prowadzoną w obrębie mieszanej populacji chorych z przerzutowym, HER2-dodatnim, rakiem piersi, w której pertuzumab i trastuzumab stosowano w skojarzeniu z paklitakselem (lek należący do grupy taksoidów podobnie jak docetaksel): *Dang 2014*. W odniesieniu do podgrupy chorych wcześniej nieleczonych dotychczasowe wyniki tego badania wskazują, że leczenie z udziałem pertuzumabu stosowane z innym lekiem z grupy taksanów niż docetaksel daje podobne efekty terapeutyczne w warunkach rzeczywistej praktyki, w porównaniu do tych które odnotowano w głównym badaniu RCT.

### 1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko 1 próbę kliniczną z randomizacją oceniającą zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem: *CLEOPATRA*; nie zidentyfikowano innych badań z randomizacją lub bez randomizacji w docelowej populacji chorych, niemniej włączone badanie charakteryzuje się wysoką wiarygodnością oraz mocą statystyczną do wykazania wyższości pertuzumabu nad kontrolą;
- W badaniu *CLEOPATRA* po przeprowadzeniu drugiej analizy OS udowodniono znamienny wpływ pertuzumabu na wydłużenie przeżycia całkowitego, po czym umożliwiono pacjentom w grupie kontrolnej otrzymanie pertuzumabu po wystąpieniu progresji (*cross-over*). W badaniu *CLEOPATRA* główna analiza przeżycia uwzględnia tych pacjentów, ma zatem charakter konserwatywny. Autorzy przeprowadzili jednak analizy wrażliwości uwzględniające cenzorowanie lub usuwanie pacjentów podlegających *cross-over* z oceny, które umocniły wcześniejsze wyniki;
- Autorzy badania *CLEOPATRA* przeprowadzili także dodatkowe, eksploracyjne analizy PFS i OS w podgrupach pacjentów, w części przypadków ze względu na niskie liczebności podgrup analizy miały ograniczoną moc statystyczną;
- Część danych dotyczących bezpieczeństwa z okresu obserwacji o medianie 30 miesięcy z próby *CLEOPATRA* różniła się między ostateczną publikacją *Swain 2013*, a manuskryptem do tej publikacji *Swain 2013a* – w celu przedstawienia szerszego zakresu informacji konieczne było korzystanie również z manuskryptu.



## 1.12. Wnioski końcowe

Pertuzumab (Perjeta®), rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem heterodimeryzacji receptora HER2, stosowane w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem wykazuje znamienne większą skuteczność kliniczną w porównaniu do schematu zawierającego wyłącznie trastuzumab i docetaxel w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

W wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano, że dodanie pertuzumabu do schematu trastuzumabem i docetakselem istotnie wydłuża przeżycie całkowite o blisko 16 miesięcy oraz przeżycie wolne od progresji choroby o ponad 6 miesięcy, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, nie wywierając niekorzystnego wpływu na jakość życia, natomiast znamienne wydłużając czas do pogorszenia objawów związanych z rakiem piersi.

Pertuzumab, z uwagi na komplementarny do trastuzumabu mechanizm działania, pozwala na uzyskanie synergistycznego efektu terapeutycznego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Większość działań niepożądanych występujących u chorych leczonych pertuzumabem charakteryzuje się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, z ciężkich działań niepożądanych istotnie statystycznie częściej występowały jedynie biegunki i gorączka neutropeniczna. Jednoczesne zastosowanie dwóch przeciwciał monoklonalnych nie wykazuje wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności, obserwowanych w przypadku trastuzumabu.

## 2. Piśmiennictwo

- Ahn 2012** Ahn ER, Vogel ChL. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131:371-383.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Baselga 2010** Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(6):489-491.
- Baselga 2012** Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.
- Baselga 2012a** Baselga J, Cortes J, Im S-A, et al. Biomarker analyses in Cleopatra: a phase iii, placebo-controlled study of pertuzumab in her2-positive, first-line metastatic breast cancer (mbc). *Cancer Res*. 2012;72(24 Suppl):S5-1 2012 (Abstract).
- Baselga 2012b** José Baselga JC, Seock-Ah Im, Xavier B. Pivot, Emma Clark, Adam Knott, Graham Ross, Sandra M. Swain;. Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl; abstr 597).
- Baselga 2014** Baselga J, Cortes J, Im S-A, Clark E, Ross G, Kiermaier A, Swain SM. Biomarker Analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3753-3761.
- 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.
- Brady 1997** Brady MJ, Cella DF, Mo F et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol*. 1997;15:974-986.
- Capelan 2013** 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.
- ChPL Herceptin 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10 czerwca 2015 r.
- ChPL Perjeta 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26 maja 2015 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.
- Cortés 2012** Javier Cortes JB, Young-Hyuck Im, Graham Ross, Emma Clark, Adam Knott, Sandra M. Swain. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl; abstr 598).
- Cortés 2013** Cortés J, Baselga J, Im Y-H, Im S-A, Pivot X, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann. Oncol*. 2013;24(10):2630-2635.

- Dang 2014** Dang C, Iyengar N, Datko F, D'Andrea G, Theodoulou M, Dickler M, Goldfarb S, Lake D, Fasano J, Fournier M, Gilewski T, Modi S, Gajria D, Moynahan ME, Hamilton N, Patil S, Jochelson M, Norton L, Baselga J, Hudis C. Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014.
- De Mattos-Arruda 2012** De Mattos-Arruda L, Cortes J. Advances in first-line treatment for patients with HER-2+ metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(5):631-644.
- De Mattos-Arruda 2013** De Mattos-Arruda L, Cortes J. Use of pertuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Adv Ther*. 2013;30(7):645-658.
- Dębska 2009** Dębska S, Potemski P. Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi – argumenty za i przeciw. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 5: 189-197.
- Dębska 2011** Dębska S. Leczenie systemowe chorych na raka piersi z nadekspresją HER2. Część I. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9(4): 227-237.
- Drucker 2012** Drucker AM, Wu S, Dang CT, Lacouture ME. Risk of rash with the anti-HER2 dimerization antibody pertuzumab: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):347-354.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Perjeta (pertuzumab). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human\\_med\\_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 25.05.2015 r.
- Esteva 2002** Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, Cristofanilli M, Arun B, Esmali B, Fritsche HA, Sneige N, Smith TL, Hortobagyi GN. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(7):1800-1808.
- EudraVigilance 2015** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.adrreports.eu/pl/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#).  
Data ostatniego dostępu: 25.05.2015 r.
- Ewer 2012** Ewer M., Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl; abstr 533).
- FACIT 2013** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-B. Dostępne online pod adresem: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Data ostatniego dostępu: 13.12.2013.
- FDA 2012** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Perjeta. 2012. Dostępny on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 21.04.2015 r.
- FDA 2012a** US FDA. Center for Drug Evaluation and Research medical review of pertuzumab. 2012. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/125409Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/125409Orig1s000MedR.pdf).  
Accessed 8 Aug 2013.
- FDA 2015** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Perjeta. 2012. Dostępny on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125409s104lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125409s104lbl.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 25.05.2015 r.
- Fralick 2012** Fralick M, Hilton JF, Bouganim N, Clemons M, Amir E. Dual blockade of HER2 - twice as good or twice as toxic?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(9):593-603.
- Garg 2013** Garg A, Li J, Clark E, Knott A, Carrothers TJ, Marier J-F, Cortes J, Brewster M, Visich J, Lum B. Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: Absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(5):1133-1141.

- Garg 2013a** Garg A, Li J, Clark E, et al. Exposure-response (E-R) analysis of pertuzumab (PTZ) in patients with HER2-positive (HER2?) metastatic breast cancer (MBC): effect on QTc prolongation and other ECG parameters [abstract no. PI-78]. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(Suppl. 1):S42.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Harbeck 2013** Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, Müller V, Fehm T, Marschner N, Gluz O, Schrader I, Heinrich G, Untch M, Jackisch Ch. HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab – Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer. Breast Care 2013; 8:49-55.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- 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.
- Kawalec 2015** Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A. Effectiveness of Targeted Therapy in Patients With Previously Untreated Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Breast Cancer 2015;15(2):90-100.
- Keating 2012** Keating GM. Pertuzumab: in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Drugs 2012;72(3):353-360.
- KRN 2014** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne online pod adresem: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>  
Data ostatniego dostępu: 1 grudnia 2014
- Krzakowski 2014** Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, Krzemieniecki K, Łacko A, Sacha T, Grela-Wojewoda A, Wysocki WM, Hetnał M, Małecki K. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2014;2181-2205.
- Kumler 2014** Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev. 2014;40(2):259-270.
- Li 2014** Li H, Fu W, Gao X, Xu Q, Wu H, Tan W. Risk of severe diarrhea with dual anti-HER2 therapies: A meta-analysis. Tumor Biol. 2014;35(5):4077-4085.
- Maly 2014** Maly JJ, Macrae ER. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Safety, Efficacy, and Progression Free Survival. Breast Cancer (Auckl) 2014;8:81-88. doi:10.4137/BCBCR.S9032.
- McCormack 2013** McCormack PL. Pertuzumab: a review of its use for first-line combination treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Drugs. 2013;73(13):1491-1502.
- Miles 2012** Miles D, Swain SM, Young-Hyuck Im, Knott A, Ross G, Clark E, Benyunes M, Baselga J. Concordance between independently and investigator-assessed progression-free survival in CLEOPATRA. J Clin Oncol. 2012;30(15\_suppl):e11055.
- Miles 2012a** Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Pertuzumab (p) in combination with trastuzumab (T) and docetaxel (D) in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the Cleopatra study. Cancer Res. 2012;72(24 Suppl):P5-18-01 (Abstract).
- Miles 2013** Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):89-99.
- Miles 2015** Miles D, Lacasia A, Lee L, Dana K, Heeson S, Knott A, Portera CC, Swain SM. Skin and subcutaneous tissue disorders (SSTDs) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast

- cancer (MBC) in the phase III trial CLEOPATRA of pertuzumab or placebo with trastuzumab and docetaxel. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 598)
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nahta 2007** Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26(25):3637-3643. doi:10.1038/sj.onc.1210379.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>. Data ostatniego dostępu: 22.04.2015 r.
- Nielsen 2013** Nielsen DL, Kumler I, Palshof JA, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. *Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Breast*. 2013;22(1):1-12.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- Pauletti 2000** Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2neu alteration in human breast cancer : a direct comparison of fluorescent in-situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 :3651–3664.
- Reynolds 2014** Reynolds K, Sarangi S, Bardia A, Dizon DS. Precision medicine and personalized breast cancer: combination pertuzumab therapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014; 7:95-105.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej*. 2008;2(6):407-419.
- Sendur 2012** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(10):1709-1716.
- Sendur 2013** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(8):1015-1024.
- Sienkiewicz-Kozłowska 2001** Sienkiewicz-Kozłowska R, Głogowska I, Pierńkowski T, Tuziak T, Lemańska I. Znaczenie kliniczne ekspresji receptora Her-2/neu oraz skuteczność i tolerancja trastuzumabu w raku piersi. *Nowotwory*. 2001;3:277-288.
- Swain 2012** CLEOPATRA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III study with Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in Patients with HER2-Positive First-Line, Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2012;72(suppl)(24).
- Swain 2013** Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471.
- Swain 2013a** Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Jungsil R, et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study (Author Manuscript). *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471.
- Swain 2013b** Swain SM, Ewer MS, Cortes J, Amadori D, Miles D, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Baselga J. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients

- with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist*. 2013;18(3):257-264.
- Swain 2014** Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, Cortes J. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1116-1121.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513.
- Tokajuk 2011** Tokajuk P, Czartoryska-Arłukowicz B, Wojtukiewicz MZ. Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 7(4): 159-176.
- Valachis 2013** Valachis A, Nearchou A, Polyzos NP, Lind P. Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade. *Int J Cancer*. 2013;133(9):2245-2252.
- 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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 22.04.2015 r.
- Yu 2015** Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(5):e0127404.
- Zagouri 2013** Zagouri F, Sergentanis 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.
- Zhang 2014** Zhang X, Zhang X-J, Zhang T-Y, Yu F-F, Wei X, Li Y-S, 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(1).

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. 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 33. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

**Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).**

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

**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.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

#### 3.1.2. Kryteria sprawności ECOG

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących oceniać stan sprawności jest skala ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Tabela 34. Ocena stanu sprawności według skali ECOG.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku
4	Przebywa cały czas w łóżku
5	Zgon



Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5 to zgon.

### 3.1.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014” pod dr n. med. Piotra Gajewskiego (Krzakowski 2014). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

Odpowiedź	Opis
Całkowita odpowiedź (CR, z ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych <sup>1</sup>
Częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>partial response</i> )	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych
Stabilizacja choroby (StD, z ang. <i>stable disease</i> )	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i> )	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian

<sup>1</sup> wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy ( $\leq 5$  w 1 narządzie i  $\leq 10$  ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzalnych pomiarów.

### 3.1.4. Kwestionariusz FACT-B

Kwestionariusz FACT-B (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*) to złożony instrument służący ocenie funkcjonowania chorych na raka piersi, który składa się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne (7 pytań), społeczne (7 pytań) oraz emocjonalne (6 pytań), ogólne funkcjonowanie (7 pytań), a także dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi (10 pytań). Na każde pytanie udzielana jest odpowiedź w skali 0-4 punktowej, gdzie najniższy wynik oznacza najlepszą jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest samodzielnie przez pacjentkę, a po wypełnieniu musi zostać odesłany podmiotowi przeprowadzającemu ocenę w ciągu 7 dni. Odpowiedzi uzyskane w ramach kwestionariusza FACT-B umożliwiają obliczenie punktacji TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*), która stanowi składową FACT-B, zawierającą podskalę oceniającą BCS (*Breast Cancer Subscale*) – specyficzną dla chorych na raka piersi (Brady 1997, Cortés 2013, FACIT 2013).

### 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- CLEOPATRA (Baselga 2012)** Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119.
- CLEOPATRA (Baselga 2014)** Baselga J, Cortes J, Im S-A, Clark E, Ross G, Kiermaier A, Swain SM. Biomarker Analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3753-3761.
- CLEOPATRA (Cortés 2013)** Cortes J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2630-2635.
- CLEOPATRA (Garg 2013)** Garg A, Li J, Clark E, Knott A, Carrothers TJ, Marier J-F, Cortes J, Brewster M, Visich J, Lum B. Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: Absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(5):1133-1141.
- CLEOPATRA (doniesienie Miles 2012)** Miles D, Swain SM, Young-Hyuck Im, Knott A, Ross G, Clark E, Benyunes M, Baselga J. Concordance between independently and investigator-assessed progression-free survival in CLEOPATRA. *J Clin Oncol.* 2012;30(15\_suppl):e11055.
- CLEOPATRA (Miles 2013)** Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):89-99.
- CLEOPATRA (doniesienie Miles 2015)** Miles D, Lacasia A, Lee L, Dana K, Heeson S, Knott A, Portera CC, Swain SM. Skin and subcutaneous tissue disorders (SSTDs) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) in the phase III trial CLEOPATRA of pertuzumab or placebo with trastuzumab and docetaxel. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 598)
- CLEOPATRA (Swain 2013)** Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-471.
- CLEOPATRA (Swain 2013a)** Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Jungsil R, et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study (Author Manuscript). *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-471.
- CLEOPATRA (Swain 2013b)** Swain SM, Ewer MS, Cortes J, Amadori D, Miles D, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Baselga J. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist.* 2013;18(3):257-264.
- CLEOPATRA (Swain 2014)** Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, Cortes J. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1116-1121.
- CLEOPATRA (Swain 2015)** Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513.

### 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Allin KH, Nordestgaard BG, Flyger H, Bojesen SE. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: A cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3).

Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1138-1144.

Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(6):489-491.

Dang C, Iyengar N, Datko F, D'Andrea G, Theodoulou M, Dickler M, Goldfarb S, Lake D, Fasano J, Fournier M, Gilewski T, Modi S, Gajria D, Moynahan ME, Hamilton N, Patil S, Jochelson M, Norton L, Baselga J, Hudis C. Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014.

de Macedo Andrade AC, Ferreira Junior CA, Dantas Guimaraes B, Pessoa Barros AW, de Almeida GS, Weller M. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. *BMC Women's Health.* 2014;14(1).

Mortimer J, Jung J, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Yu KW, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):563-570.

Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, Denduluri N, Berman A, Vatas U, Velarde M, Chow CK, Steinberg SM, Nguyen D, Yang SX, Swain SM. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with trastuzumab-insensitive human epidermal growth factor receptor 2-Positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2710-2716.

Swain SM, Im YH, Im SA, Chan V, Miles D, Knott A, Clark E, Ross G, Baselga J. Safety profile of Pertuzumab with Trastuzumab and Docetaxel in patients from Asia with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: results from the phase III trial CLEOPATRA. *Oncologist.* 2014;19(7):693-701.

Tripathy D, Rugo HS, Kaufman PA, Swain S, O'Shaughnessy J, Jahanzeb M, Mason G, Beattie M, Yoo B, Lai C, Masaquel A, Hurvitz S. The SystHERs registry: An observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer.* 2014;14(1).

Walshe JM, Denduluri N, Berman AW, Rosing DR, Swain SM. A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in pa-

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu stężenia białka CRP w momencie diagnozy raka piersi na OS, PFS, ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi; brak oceny efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

Nieodpowiednia interwencja – pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem, bez docetakselu; ponadto w badaniu włączano chorych z progresją radiologiczną w trakcie wcześniejszej terapii przerzutowego raka piersi

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania *CLEOPATRA*; nie przedstawiono dodatkowych danych do głównej publikacji badania włączonej w raporcie (*Baselga 2012*)

Nieodpowiednia interwencja – pertuzumab podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią paklitaksellem (w raporcie włączano badania oceniające skojarzenie obu przeciwciał monoklonalnych z docetakselem)

Nieodpowiedni rodzaj badania – charakterystyka podtypów molekularnych inwazyjnego raka piersi wraz z opisem schematów leczenia stosowanych w jednym z ośrodków klinicznych w Brazylii; brak oceny efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis doświadczeń jednego ośrodka klinicznego związanych z występowaniem infekcji skóry i paznokci u 18 chorych z różnymi stadiami raka piersi, którzy otrzymywali terapię pertuzumabem i trastuzumabem; podano dane dotyczące 2 (11%) chorych na przerzutowego raka piersi leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (docetaksel, paklitaksel, karboplatyna), ale jedynie w postaci tabelarycznej (seria przypadków)

Nieodpowiednia interwencja – pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem, bez docetakselu; ponadto w badaniu włączano chorych na przerzutowego raka piersi, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *CLEOPATRA*; ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z Azji – w raporcie nie włączano publikacji dotyczących poszczególnych ras i grup etnicznych chorych uczestniczących w badaniu *CLEOPATRA*

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania kohortowego prowadzonego w obrębie chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi; brak wyników oceny efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania kohortowego II fazy oceniającego schemat leczenia pertuzu-

tients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2006;6(6):535-539.

mabem w skojarzeniu z trastuzumabem, bez docetakselu, u chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

### 3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Albanell J, Servitja S, Rovira A, Rojcs F, Tusquets I. Mechanisms of action of the HER dimerization inhibitor pertuzumab alone or with trastuzumab. *Cancer Chemother Rev.* 2013;8(1):24-32.
- Balduzzi Sara, Mantarro Stefania, Guarneri Valentina, Tagliabue Ludovica, Pistotti Vanna, Moja Lorenzo, D'Amico Roberto. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (6)
- Chung C, Lam MS. Pertuzumab for the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(18):1579-1587.
- Eroglu Z, Tagawa T, Somlo G. Human epidermal growth factor receptor family-targeted therapies in the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Oncologist.* 2014;19(2):135-150.
- Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(1):13-23.
- Funakoshi T, Suzuki M, Muss HB. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014.
- Funakoshi T, Suzuki M, Muss HB. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 149(2):321-330.
- Kawajiri H, Takashima T, Kashiwagi S, Noda S, Onoda N, Hirakawa K. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(1):17-26.
- Kim M, Agarwal S, Tripathy D. Updates on the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(1):27-33.
- Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol.* 2012;23(3):791-800.
- Maly JJ, Macrae ER. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Safety, Efficacy, and Progression Free Survival. *Breast Cancer (Auckl).* 2014;8:81-88.
- Mastro LD, Lambertini M, Bighin C, Levaggi A, D'Alonzo A, Giraudi S, Pronzato P. Trastuzumab as first-line therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Expert Rev Anticancer*
- Brak szczegółowego opisu strategii wyszukiwania potwierdzającego systematyczność przeglądu – brak informacji o zastosowanych słowach kluczowych, kryteriach selekcji badań i wynikach wyszukiwania; jedynie w abstrakcie publikacji podano, że przeszukiwano bazę danych medycznych Medline
- Ocena terapii trastuzumabem w skojarzeniu z innym przeciwciałem monoklonalnym, chemioterapią lub hormonoterapią, w porównaniu z takim samym schematem leczenia, ale bez trastuzumabu; nie włączono żadnego badania dotyczącego pertuzumabu
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis mechanizmu działania i efektywności klinicznej pertuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis znaczenia receptora HER2 w patogenezie raka piersi i ocena leków celowanych molekularnie anty-HER2, ze szczególnym uwzględnieniem przerzutowego raka piersi
- Brak znamion przeglądu systematycznego – krytyczna ocena raportu oceny technologii medycznych dotyczącego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi
- Ocena ryzyka wystąpienia infekcji u chorych na raka piersi otrzymujących osobno trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z innymi lekami (chemioterapią, lekami biologicznymi); nie włączono żadnego badania dotyczącego pertuzumabu
- Przegląd systematyczny ocenia ryzyko wystąpienia zakażeń u chorych z rakiem piersi leczonych pertuzumabem lub trastuzumabem, w skojarzeniu z chemioterapią; nie włączono żadnego badania dotyczącego skojarzenia obu przeciwciał monoklonalnych, które spełniałoby kryteria włączenia w raporcie
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis terapii skojarzonej z udziałem pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu stosowanej u chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis aktualnych schematów leczenia celowanych molekularnie anty-HER2 u chorych z różnymi stadiami raka piersi
- Brak znamion przeglądu systematycznego – analiza częstości występowania działań niepożądanych związanych z sercem łącznie na podstawie badań klinicznych dotyczących pertuzumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem (i innymi lekami przeciwnowotworowymi)
- Brak szczegółowego opisu strategii wyszukiwania potwierdzającego systematyczność przeglądu – brak informacji o zastosowanych słowach kluczowych, kryteriach selekcji badań i wynikach wyszukiwania; jedynie w abstrakcie publikacji podano, że przeszukiwano bazę danych medycznych PubMed i wykonano wyszukiwanie doniesień konferencyjnych corocznych konferencji ASCO
- Brak znamion przeglądu systematycznego – opis mechanizmu działania i ocena efektywności klinicznej trastuzumabu stosowanego w I linii leczenia HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi

Ther. 2012;12(11):1391-1405.

O'Sullivan CC, Swain SM. Pertuzumab : evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. Expert Opin Biol Ther. 2013;13(5):779-790.

Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2 positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: A Single Technology Appraisal (Project record). Health Technology Assessment Database 2013 (4).

Brak znamion przeglądu systematycznego – opis schematów stosowania pertuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, wraz z prezentacją wyników badań klinicznych I-III fazy

Brak znamion przeglądu systematycznego – krytyczna ocena raportu oceny technologii medycznych dotyczącego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na HER2-dodatniego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

### 3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 21 maja 2015 roku.

*Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	Search pertuzumab[all]	447
2	Search trastuzumab[all]	6983
3	Search (#1 AND #2)	343
4	Search breast cancer[all]	299641
5	Search (#3 AND #4)	299

*Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'pertuzumab'/exp OR 'pertuzumab' AND [embase]/lim	2077
2	'trastuzumab'/exp OR 'trastuzumab' AND [embase]/lim	24843
3	#1 AND #2	1825
4	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' AND [embase]/lim	340397
5	#3 AND #4	1482

*Tabela 38. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pertuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	61
2	trastuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	704
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	40
4	breast cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	18704
5	#3 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	38

### 3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 39. Charakterystyka (critical appraisal) badania CLEOPATRA.

Metodyka	
<b>CLEOPATRA (publikacje <i>Baselga 2012</i>, <i>Baselga 2014</i>, <i>Cortés 2013</i>, <i>Garg 2013</i>, <i>Miles 2013</i>, <i>Swain 2013</i>, <i>Swain 2013a</i>, <i>Swain 2013b</i> i <i>Swain 2014</i>, <i>Swain 2015</i>; doniesienie konferencyjne <i>Miles 2012</i> i <i>Miles 2015</i>; NCT00567190)</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	204 (25 krajów)
<b>Okres obserwacji</b>	<p><b>Publikacja główna (<i>Baselga 2012</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana okresu obserwacji: 19,3 miesiąca (obie grupy)</li> <li>mediana okresu leczenia: 11,8 miesięcy w grupie z pertuzumabem i 18,1 miesiąca w grupie bez pertuzumabu</li> </ul> <p>Daty odcięcia danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Baselga 2012</i>, skuteczność i bezpieczeństwo: 13 maja 2011 r.</li> <li><i>Swain 2013</i>, skuteczność i bezpieczeństwo: 14 maja 2012 r. (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy w obu grupach – w grupie pertuzumabu 29,7 [IQR: 24,6-36,9], a w grupie placebo 30,1 [IQR: 23,9-36,4] miesiąca, <i>Swain 2013a</i>)</li> <li><i>Swain 2015</i>, skuteczność i bezpieczeństwo: mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy w obu grupach</li> </ul>
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nad terapią trastuzumabem + docetakselem (+ placebo) we wpływie na wydłużanie PFS</p> <p>Aby zapewnić 80% moc statystyczną do wykazania 33% poprawy w medianie przeżycia bez progresji między interwencjami na korzyść grupy z pertuzumabem, z hazardem względnym 0,75 i poziomem istotności <math>p = 0,05</math>, do próby zaplanowano włączyć 800 chorych</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>W celu porównania przeżycia wolnego od progresji zastosowano test log-rank (ze stratyfikacją ze względu na status wcześniejszego leczenia oraz region), do oceny mediany przeżycia bez progresji wykorzystano estymator Kaplana-Meiera, natomiast model proporcjonalnego hazardu Coxa (ze stratyfikacją na status wcześniejszego leczenia oraz region) stosowano do obliczenia ryzyka względnego;</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej: <math>p = 0,05</math></p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena niezależna</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena badaczy</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>odpowiedź obiektywna (ORR)</li> <li>ocena jakości życia</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>



CLEOPATRA (publikacje *Baselga 2012, Baselga 2014, Cortés 2013, Garg 2013, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b i Swain 2014, Swain 2015*; doniesienie konferencyjne *Miles 2012 i Miles 2015*; NCT00567190)

### Interwencja i komparatory

- **PERT + TRAS + DOC:** dożylnie, pertuzumab + trastuzumab + docetaksel
- **PBO + TRAS + DOC:** dożylnie, placebo + trastuzumab + docetaksel

#### Dawkowanie leków:

- **pertuzumab (PERT):** dawka wysycająca 840 mg, następnie dawka 420 mg co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niekontrolowanych AEs;
- **trastuzumab (TRAS):** dawka wysycająca 8 mg/kg mc., a następnie dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie, do wystąpienia progresji choroby (stwierdzonej na podstawie badań radiologicznych, cytologicznych lub zdjęć albo do wystąpienia niekontrolowanych AEs);
- **docetaksel (DOC):** dawka początkowa 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawany co 3 tygodnie (dawka mogła być zwiększona do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa wg decyzji badacza; w przypadku wystąpienia AEs dawka mogła być zmniejszona o 25%: z 75 do 55 mg/m<sup>2</sup> lub ze 100 do 75 mg/m<sup>2</sup>); liczba rekomendowanych cykli docetakselu: ≥ 6;

**Okres leczenia:** do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności w ocenie lokalnej badacza; leczenie stosowano w cyklach 3-tygodniowych (w 1. cyklu pertuzumab podawany w 1. dniu, a trastuzumab i docetaksel w 2. dniu; w przypadku dobrej tolerancji 1. cyklu leczenia, w kolejnych cyklach pertuzumab (placebo) i pozostałe leki mogły być podawane 1. dnia cyklu)

**Dodatkowe leczenie:** w razie konieczności rutynowa opieka medyczna zgodna ze standardem klinicznym ośrodka, (w tym m. in. przetoczenie krwi i produktów krwiopochodnych, antybiotykoterapia), kontynuowanie wcześniejszego leczenia chorób współwystępujących; leki stosowane w prewencji reakcji związanych z wlewem pertuzumabu lub trastuzumabu, premedykacja steroidami przed podaniem docetakselu i leki przeciwwymiotne, leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid), G-CSF w celu kontroli działań niepożądanych, steroidy wziewne w terapii astmy, bisfosfoniary (dopuszczalne w ocenie badacza); leczenie paliatywne: jakiegokolwiek zabiegi diagnostyczne, terapeutyczne lub chirurgiczne stosowane w trakcie badania, radioterapia paliatywna – dozwolona wyłącznie u chorych ze zmianami kostnymi na początku leczenia (nową zmianę kostną wymagającą naświetleń uwzględniano w badaniu jako progresję choroby wg kryteriów RECIST)

**Dodatkowe uwagi:** w obu grupach w przypadku przerwania chemioterapii z powodu AEs kontynuowano leczenie przeciwciałami do momentu progresji choroby, wystąpienia niekontrolowanych AEs lub wycofania zgody na udział w badaniu.

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi HER2-dodatni, przerzutowy lub ze wznową miejscową, nieoperacyjny (w tym rak w stadium IV)
- status HER2-dodatni potwierdzony centralnie w badaniu IHC (wynik 3+) lub FISH (wyniki ≥ 2,0)
- brak leczenia biologicznego lub chemioterapii w kierunku choroby przerzutowej
- choroba mierzalna lub niemierzalna
- status receptorów hormonalnych guza mierzony lokalnie
- chorzy obu płci, w wieku ≥ 18 lat
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca na poziomie ≥ 50% na początku badania (ocena na podstawie echokardiografii lub angiografii izotopowej wielobramkowej [MUGA])
- stan sprawności 0-1 w skali ECOG
- dozwolona jedna terapia hormonalna w leczeniu przerzutowego raka piersi przed randomizacją
- dozwolona chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa z lub bez trastuzumabu przed randomizacją (≥ 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii do rozpoznania przerzutowego raka piersi)
- chorzy lub ich partnerzy/partnerki: gotowość do stosowania akceptowalnych metod antykoncepcji (np. sterylizacja, antykoncepcja mechaniczna lub hormonalna) w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od ostatniej dawki leków

CLEOPATRA (publikacje *Baselga 2012, Baselga 2014, Cortés 2013, Garg 2013, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b i Swain 2014, Swain 2015*; doniesienie konferencyjne *Miles 2012 i Miles 2015*; NCT00567190)

**Kryteria  
wykluczenia**

- leczenie przerzutowego raka piersi inne niż dozwolone w kryteriach włączenia
- przewlekła terapia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dzień ekwiwalentu metyloprednizolonu) (z wyjątkiem wziewnych)
- zastosowanie dożylnie antybiotyków z powodu zakażenia w okresie 14 dni od randomizacji
- otrzymanie jakiegokolwiek leczenia będącego w fazie badań w okresie 28 dni od randomizacji
- przerzuty do OUN (potwierdzone klinicznie lub radiologicznie); w przypadku podejrzenia przerzutów w mózgu wymagane badanie CT lub MRI w ciągu 28 dni od randomizacji
- inny nowotwór w okresie wcześniejszych 5 lat (z wyjątkiem *in situ* raka szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry)
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 150 mmHg lub rozkurczowe > 100 mmHg) lub niestabilna dusznica
- zastoinowa niewydolność serca jakiegokolwiek stopnia wg klasyfikacji NYHA lub poważna arytmia serca wymagająca leczenia (z wyjątkiem migotania przedsionków, napadowego częstoskurczu nadkomorowego)
- zawał serca w okresie 6 miesięcy od randomizacji
- duszność spoczynkowa będąca powikłaniem zaawansowanego nowotworu lub jakakolwiek inny stan wymagający ciągłego podawania tlenu
- obecna poważna (*severe*), niekontrolowana choroba systemowa (np. istotna klinicznie choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub metaboliczna, zaburzenia gojenia ran, wrzody, złamania kości)
- utrzymująca się toksyczność  $\geq 2$ . stopnia wcześniejszej terapii adjuwantowej
- neuropatia obwodowa  $\geq 3$ . stopnia w momencie randomizacji
- potwierdzone zakażenie HIV, HBV lub HCV
- poważny zabieg chirurgiczny (lub spodziewana konieczność jego wykonania), albo istotny uraz (*traumatic injury*) w okresie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia
- wcześniejsza ekspozycja na skumulowaną dawkę dokсорubicyny > 360 mg/m<sup>2</sup> (lub jej ekwiwalent w przypadku zastosowania innych leków z grupy antracyklin);
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 50% w czasie leczenia trastuzumabem lub po zakończeniu jego stosowania
- zaburzenia czynności narządów wewnętrznych (nerzek, wątroby) lub szpiku kostnego na podstawie odpowiednich badań laboratoryjnych
- potwierdzona nadwrażliwość na którykolwiek z ocenianych leków
- niekontrolowany stan kliniczny, który mógłby ograniczać możliwość przyjmowania badanej interwencji
- ciąża lub laktacja
- brak możliwości lub gotowości do przestrzegania zasad protokołu w ocenie badacza

**Charakterystyka  
populacji**

N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Status HER2	Status ekspresji receptorów hormonalnych			
PERT + TRAS + DOC	402	54,0 (22-82)	402 (100%)	HER2-dodatni	384 (95,5%)	ER-dodatni lub PgR-dodatni	189 (47,0%)
				HER2-nieznany	17 (4,2%)	ER- i PgR-nieznany	212 (52,7%)
							1 (0,2%)
PBO + TRAS + DOC	406	54,0 (27-89)	404 (99,5%)	HER2-dodatni	383 (94,3%)	ER-dodatni lub PgR-dodatni	199 (49,0%)
				HER2-nieznany	19 (4,7%)	ER- i PgR-nieznany	196 (48,3%)
							11 (2,7%)

**Wyjściowe różni-**

wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy grupami

**CLEOPATRA (publikacje *Baselga 2012, Baselga 2014, Cortés 2013, Garg 2013, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b* i *Swain 2014, Swain 2015*; doniesienie konferencyjne *Miles 2012* i *Miles 2015*; NCT00567190)**

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (ITT)	Leczeni (ocena bezpieczeństwa)	Przerwanie leczenia	Utrata z obserwacji
PERT + TRAS + DOC	1196	402	407, w tym 8 chorych otrzymujących inne leczenie niż przypisane w wyniku randomizacji	233 (58%)	18 (4,5%)*
PBO + TRAS + DOC		406	397, w tym 1 chory otrzymujący inne leczenie niż przypisane w wyniku randomizacji	279 (69%)	23 (5,7%)*

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna (PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC)

- **data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (*Baselga 2012, 402 vs 406*)**
  - PFS (ocena niezależna) [miesiące]: mediana 18,5 vs 12,4, HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,75), p < 0,001
  - PFS (ocena badaczy) [miesiące]: mediana 18,5 vs 12,4, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), p < 0,001
  - OS: liczba zgonów 69 (17,2%) vs 96 (23,6%), HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88), p = 0,005
  - ORR (chorzy z mierzalną chorobą): 275 (80,2%) vs 233 (69,3%), RB = 10,8 (95% CI: 4,2; 17,5), p = 0,001
  - CR (chorzy z mierzalną chorobą): 19 (5,5%) vs 14 (4,2%)
- **data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (*Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2014a, 402 vs 406*)**
  - PFS (ocena badaczy) [miesiące]: mediana 18,7 vs 12,4, HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81)
  - OS [miesiące]: mediana nie osiągnięta (95% CI: 42,4, no.) vs 37,6 (95% CI: 34,3; no.), liczba zgonów 113 (28,1%) vs 154 (37,9%), HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0008
  - przerzuty do mózgu: 55 (13,7%) vs 51 (12,6%)
  - czas do wystąpienia przerzutów do mózgu [miesiące]: mediana 15,0 vs 11,9, HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85), p = 0,0049
- **mediana okresu obserwacji: 50 miesięcy (*Swain 2015, 402 vs 406*)**
  - OS [miesiące]: 56,5 (95% CI: 49,3%; no.) vs 40,8 (95% CI: 35,8; 48,3), HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84), p < 0,001
- **ocena jakości życia (*Cortés 2013, 402 vs 404*)**
  - redukcja punktacji TOI-PFB skali FACT-B o ≥ 5 pkt.: 239 (59,5%) vs 229 (56,7%), HR = 0,97 (95% CI: 0,81; 1,16), p = 0,7161
  - czas do pogorszenia wyniku domeny BCS skali FACT-B o ≥ 2 pkt. [tygodnie]: mediana 26,7 vs 18,3, HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,93), p = 0,0061

#### Bezpieczeństwo (PERT + TRAS + DOC vs PBO + TRAS + DOC)

- **data odcięcia danych: 13 maja 2011 r. (*Baselga 2012, 407 vs 397*)**
  - biegunka: 272 (66,8%) vs 184 (46,3%)
  - łysienie: 248 (60,9%) vs 240 (60,5%)
  - neutropenia: 215 (52,8%) vs 197 (49,6%)
  - zdarzenia sercowe: 59 (14,5%) vs 65 (16,4%) (*Swain 2013a*)
- **data odcięcia danych: 14 maja 2012 r. (*Swain 2013, 408 vs 396*)**
  - odsetki i nasilenie działań niepożądanych w stosunku do daty odcięcia danych z 13 maja 2011 r. nie zmieniły się
  - SAEs: 148 (36%) vs 115 (29%)
- **data odcięcia danych: 11 lutego 2014 r. (*Swain 2015, 408 vs 396*)**
  - odnotowano podobny profil bezpieczeństwa, co w poprzednich punktach czasowych
  - dodatkowo zgłaszano ból głowy (nieraportowany wcześniej): 105 (25,7%) vs 76 (19,2%)

### Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:1, blokowa, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego (IVRS), czynnik stratyfikacji: region geograficzny (Azja, Europa, Północna Ameryka lub Południowa Ameryka) i status

CLEOPATRA (publikacje *Baselga 2012, Baselga 2014, Cortés 2013, Garg 2013, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b* i *Swain 2014, Swain 2015*; doniesienie konferencyjne *Miles 2012* i *Miles 2015*; NCT00567190)

wcześniejszego leczenia (wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa vs brak leczenia)

- podwójne zaślepienie: placebo dopasowane pod względem wyglądu i podawane w tym samym czasie i w taki sam sposób jak pertuzumab; pozostałe leki (trastuzumab, docetaksel) stosowane bez zaślepienia
- chorych włączano w okresie od lutego 2008 do lipca 2010 roku
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę któregokolwiek z leków (pertuzumab/placebo, trastuzumab lub docetaksel)
- w badaniu analizę wstępną OS (ang. *interim*) zaplanowano w momencie wystąpienia 165 zdarzeń (zgonów), natomiast pierwszą analizę PFS (ang. *primary*) w momencie wystąpienia 381 zdarzeń (progresji wg niezależnej oceny lub zgonu); końcowa analiza OS została zaplanowana po wystąpieniu  $\geq 385$  zgonów (*Swain 2015*)
- w doniesieniu konferencyjnym *Miles 2012* podano, że zgodność między oceną badaczy a oceną niezależną dotyczącą PFS w każdym punkcie czasowym próby wynosiła 85%

\* liczba chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu lub zostali utraceni z obserwacji;  
no. nie oszacowano.

### 3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.8. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	18
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.....	24
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności klinicznej pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA. ....	40
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania CLEOPATRA według skali Jadad.....	41
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu CLEOPATRA.....	42
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności kliniczne pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem vs placebo z trastuzumabem i docetakselem; badanie CLEOPATRA.....	44
Tabela 9. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA. ....	46
Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniu włączonym do oceny efektywności porównania pertuzumabu z placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA. ....	48
Tabela 11. Ekspozycja chorych na leczenie w badaniu CLEOPATRA. ....	49
Tabela 12. Leki stosowane w II linii leczenia przeciwnowotworowego u chorych, którzy przerwali terapię ocenianą w badaniu CLEOPATRA.....	50
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).....	53
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby – wyniki w podgrupach; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Miles 2013, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2015). ....	54
Tabela 15. Przeżycie całkowite; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015).....	57
Tabela 16. Odsetek chorych uzyskujących określone przeżycie całkowite, badanie CLEOPATRA. ....	58
Tabela 17. Przeżycie całkowite – wyniki dla podgrup; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013, Swain 2015). ....	59
Tabela 18. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012 i Swain 2013).....	61

Tabela 19. Ocena przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Swain 2014). .....	62
Tabela 20. Ocena jakości życia; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Cortés 2013).....	63
Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015). .....	65
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs po przerwaniu leczenia docetakselem; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015). .....	69
Tabela 23. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2015). .....	71
Tabela 24. Działania niepożądane prowadzące do zgonu; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2015). .....	73
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z AEs $\geq$ 3. stopnia; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a oraz Swain 2015). .....	73
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z AEs $\geq$ 3. stopnia; populacja chorych po przerwaniu leczenia docetakselem; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013). .....	76
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z poważnymi AEs; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013 i Swain 2015). .....	77
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory serca; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Baselga 2012, Swain 2013, Swain 2013a, Swain 2013b i Swain 2015). .....	78
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych z AEs związanymi z sercem; pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs placebo + trastuzumab + docetaxel; badanie CLEOPATRA (Swain 2013b). .....	81
Tabela 30. Podsumowanie działań niepożądanych z rejestracyjnego badania klinicznego CLEOPATRA (ChPL Perjeta 2014). .....	84
Tabela 31. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu..	90
Tabela 32. Podsumowanie wyników badania z randomizacją wg GRADE: pertuzumab vs placebo (oba w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem); badanie CLEOPATRA . .....	97
Tabela 33. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	112
Tabela 34. Ocena stanu sprawności według skali ECOG. ....	112
Tabela 35. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST. ....	113
Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	119

Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	119
Tabela 38. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ...	119
Tabela 39. Charakterystyka (critical appraisal) badania CLEOPATRA.....	120

### **3.9. Spis wykresów**

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania przeglądów systematycznych.....	23
Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	38