



**PERJETA® (PERTUZUMAB)  
W I LINII LECZENIA NIEOPERACYJNEGO  
(MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO,  
WZNOWA MIEJSCOWA) LUB  
UOGÓLNIONEGO RAKA PIERSI HER2(+)**

**ANALIZA KLINICZNA**

Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: biuro@mahta.pl



Warszawa, 1 lipca 2013 r.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2(+)</b> .....	<b>19</b>
3.1. Populacja docelowa .....	19
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	20
3.3. Epidemiologia .....	22
3.4. Etiologia i czynniki predykcyjne .....	26
3.5. Patomechanizm .....	28
3.6. Objawy .....	31
3.7. Rozpoznanie .....	32
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	34
3.9. Leczenie .....	36
3.9.1. Aktualna praktyka leczenia raka piersi w Polsce – Program lekowy .....	38
3.9.2. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych .....	38
<b>4. Interwencja – pertuzumab .....</b>	<b>41</b>
<b>5. Komparatory oraz ich sposób refundacji .....</b>	<b>47</b>

---

<b>6. Przegląd systematyczny</b> .....	<b>49</b>
6.1. Źródła danych.....	49
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	50
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	50
6.3.1. Strategia wyszukiwania.....	50
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	51
6.3.3. Badania włączone.....	52
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne oraz publikacje do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.....	55
6.4.1. Strategia wyszukiwania.....	55
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	56
6.4.3. Badania włączone.....	61
6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie pośrednie).....	65
6.5.1. Strategia wyszukiwania.....	66
6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	67
6.5.3. Badania włączone.....	69
6.6. Ocena jakości badań.....	71
6.7. Analiza statystyczna.....	71
6.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	74
6.8.1. Charakterystyka przeglądów.....	74

---

6.8.2. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych.....	75
6.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	78
6.9.1. Charakterystyka badania [REDACTED].....	78
6.9.2. Punkty końcowe z badania [REDACTED].....	86
6.9.3. Charakterystyka badania [REDACTED].....	92
6.9.4. Punkty końcowe z badania [REDACTED].....	97
6.10. Ocena homogeniczności.....	97
6.11. Ocena skuteczności – porównanie PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED] .....	106
6.11.1. Zgony ogółem oraz spowodowane progresją choroby .....	108
6.11.2. Czas przeżycia całkowitego .....	110
6.11.3. Jakość życia związana ze zdrowiem.....	114
6.11.4. Czas przeżycia wolny od progresji choroby .....	116
6.11.5. Odpowiedź na leczenie .....	121
6.12. Ocena skuteczności – porównanie PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED] .....	122
6.12.1. Czas przeżycia całkowitego .....	122
6.12.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby .....	123
6.13. Podsumowanie oceny skuteczności .....	124
6.14. Ocena bezpieczeństwa.....	137
6.14.1. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	139

---

6.14.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	141
6.14.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania .....	144
6.14.4. Zaburzenia układu nerwowego .....	146
6.14.5. Zaburzenia serca .....	148
6.14.6. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	159
6.14.7. Zaburzenia żołądka i jelit .....	161
6.14.8. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	164
6.14.9. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	167
6.14.10. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn .....	170
6.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	172
6.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa pertuzumabu.....	198
<b>7. Ograniczenia .....</b>	<b>203</b>
<b>8. Wnioski końcowe .....</b>	<b>204</b>
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>205</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>215</b>
10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	215
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.....	216
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	218
10.3.1. Etap I i II.....	218
10.3.2. Etap III .....	218

---

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	220
10.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	222
10.6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa pertuzumabu .....	234
10.7. Skale oceny jakości badań .....	236
10.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	239
10.9. Opis działań niepożądanych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla komparatorów .....	242
10.9.1. ██████████ .....	242
10.9.2. ██████████ .....	243
10.9.3. ██████████ .....	243
10.9.4. ██████████ .....	245
10.9.5. ██████████ .....	246
10.9.6. ██████████ .....	247
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>248</b>
<b>12. Spis rysunków.....</b>	<b>254</b>
<b>13. Bibliografia .....</b>	<b>255</b>



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
BCS	ang. <i>Breast Cancer Domain Score</i> – podskala oceniająca raka piersi
BCT	ang. <i>breast conserving treatment</i> – operacja oszczędzająca piersi
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i> - metoda hybrydyzacji <i>in situ</i> za pomocą chromogenu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
■	■
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>The European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT-B	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i> –funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworów Piersi
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> – funkcjonalna Ocena Terapii Nowotworów
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEC	schemat chemioterapii składający się z fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor 2</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRGs	ang. <i>heregulins</i> – hereguliny
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem

Skrót	Rozwinięcie
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>Interactive Voice Response</i> – interaktywna obsługa osoby dzwoniącej
■	■
■	■
LCIS	ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> – rak zrazikowy <i>in situ</i>
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
LVSD	ang. <i>left ventricular systolic dysfunction</i> – zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory
m.c.	masa ciała
MAPK	ang. <i>mitogen-activated protein kinases</i> – kinaza aktywowana mitogenami
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MUGA	ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
■	■
PERT	pertuzumab
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – estrogen progesteronowy
PI3K	ang. <i>phosphoinositide 3-kinase</i> – fosfatydyloinozytolo-3-kinaza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
■	■
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustna droga podania leku
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
<b>SD</b>	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> – amerykański rejestr nowotworów
<b>SISH</b>	ang. <i>silver in situ hybridization</i> - metoda hybrydyzacji <i>in situ</i> za pomocą srebra
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka konsorcjum medyczne
<b>TNM</b>	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
<b>TOI-PFB</b>	ang. <i>Trial Outcome Index Breast Cancer Subscale from the Trial Outcome Index – Physical/Functional/Breast</i> – składowa kwestionariusza FACT-B dotycząca oceny raka piersi
■	■
<b>URPLWiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VEGF</b>	ang. <i>vascular endothelial cell growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Perjeta® stosowanego w leczeniu nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi z nadekspresją receptora ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor 2*) w I linii było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy;
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych;
- przeszukanie źródeł informacji medycznej;
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej;
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy;

- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy;
- porównanie siły interwencji poszczególnych schematów terapeutycznych i opracowanie wniosków.

## WYBÓR KOMPparatorÓW

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zgromadzone wytyczne wydane przez zagraniczne i polskie organizacje, zagraniczne rekomendacje finansowe oraz na podstawie zapisów *Programu leczenia raka piersi*. Komparatorami dla pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) we wskazanej populacji docelowej są: [REDACTED]

[REDACTED] Wybór komparatorów pozostaje w zgodności z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

## WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uznano zatem, że analiza spełnia wymogi formalne zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy refundacyjnej*.

### **Skuteczność kliniczna**

Wykazano, że stosowanie w populacji docelowej schematu chemioterapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu ze schematem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Bezpieczeństwo

Analiza wykazała, że w trakcie terapii schematem PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że schemat PERT+TRAS+DOC jest

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że schemat PERT+TRAS+DOC, w porównaniu ze schematem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]



## 1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej dla leku Perjeta® stosowanego w leczeniu nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi z nadekspresją receptora ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor 2*) w I linii leczenia jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

## 2. Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższymi schematami:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy;
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych;
- przeszukanie źródeł informacji medycznej;
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej;
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy;
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy;
- porównanie siły interwencji poszczególnych schematów terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid);
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid);

- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia), aby odnaleźć inne raporty oceny technologii medycznej oraz przeglądy systematyczne (opracowania wtórne). Szukano również doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

Przeszukano ponadto publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), aby wykonać pełną ocenę bezpieczeństwa pertuzumabu.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu objętego przeszukiwaniem.

### **3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2(+)**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla pertuzumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Perjeta® (ChPL Perjeta®)* [12] stanowią chorzy na nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi, u których występuje nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC – ang. *immunohistochemistry*, metoda immunohistochemiczna) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu– ISH – hybrydyzacja *in situ*, ang. *in situ hybridization*) oraz u których nie stosowano w przeszłości terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.

## 3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego [47]. Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

**Tabela 1.**  
**Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO)**

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak przewodowy
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzotwórczy
	Rak cewkowy
	Inne rzadkie typy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [36]

U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozszianego) raka piersi. Rozsziany rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub może zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia radykalnego – adjuwantowego [46]. Przerzuty najczęściej występują w kościach, płucach, wątrobie, skórze oraz mózgu [23].

Guzy piersi HER2(+) to te, w których dochodzi do amplifikacji genu i/lub nadekspresji białek receptorowych HER2 na błonie komórkowej od 10 do 100 razy. Receptory HER2 mają wysoki potencjał przewodzenia sygnałów, co tłumaczy ważną rolę statusu HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogenego [45]. Wykazano, że nadekspresja HER2 ma miejsce w różnych nowotworach pochodzenia nabłonkowego i zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Pierwszym nowotworem, w którym stwierdzono taką zależność pomiędzy nadekspresją HER a niekorzystnym rokowaniem, był rak piersi [61].

Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora

progesteronowego (ang. *PR-positive*). Aktywność wielu genów w komórkach raka piersi zależy od stanu receptora estrogenowego, a ich brak (status ER/PgR ujemny) wiąże się z większą agresywnością, nasiloną tendencją do tworzenia przerzutów oraz brakiem reakcji na leczenie hormonalne [67].

Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) status ER/PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym guzie piersi, a w guzie przerzutowym wówczas, gdy może to mieć wpływ na wybór metody leczenia [72].

„Ujednoczenie oceny zaawansowania raka umożliwi wybór odpowiedniego leczenia, porównanie wartości różnych metod leczenia i określenia rokowania” [59]. Obecnie powszechnie stosuje się klasyfikację TNM, której pierwsze litery pochodzą od ang. *tumour* – guz, ang. *node* – węzeł chłonny oraz ang. *metastases* – przerzut. Opiera się więc ona na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów w odległych narządach. „U chorych leczonych pierwotnie z radykalnym założeniem obowiązuje ocena zaawansowania na podstawie wyniku histologicznego badania materiału usuniętego chirurgicznie z zastosowaniem klasyfikacji patomorfologicznej (pTNM)”.

Na podstawie oceny immunohistologicznej (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2011 i 2013 ) można wyróżnić fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli. W celu rozróżnienia poszczególnych fenotypów raka piersi, należy określić status receptorów ER i PgR, nadekspresję HER2 i/lub amplifikację onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67. Określenie indeksu markera Ki-67 jest konieczne do odróżnienia typu luminalnego A od luminalnego B HER2(-) [27, 46].

**Tabela 2.**  
**Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej**

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER*/PgR**(+) HER2(-) Ki67 < 14% (niski indeks markera Ki-67)	
Luminalny B	Luminalny B, HER2(-) ER/PgR(+) HER2(-) Ki-67 > każde (wysoki indeks	W przypadku braku możliwości oznaczenia Ki-67 można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego.

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
	markera Ki-67)	
	Luminalny B, HER2(+) ER/PgR(+) HER2(+) Ki67 – każde	
<b>HER2(+) nie "luminalny"</b>	ER/PgR(-) HER2(+)	
<b>Basal-like</b>	"Potrójnie ujemny" (przewodowy) ER/PgR(-) HER2(-)	Okolo 80% nowotworów piersi „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale zawierają się tu także typy nowotworów o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty).

\*ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy; ang. *progesterone receptor* – estrogen progesteronowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [36].

Brak ekspresji steroidowych receptorów estrogenowego i progesteronowego oraz nadekspresji receptora HER2 oznacza raka „potrójnie ujemnego”. Rak „potrójnie dodatni” oznacza ekspresję i nadekspresję wszystkich wymienionych receptorów [36].

Zarówno nowotwory typu potrójnie ujemny, jak również *basal-like* charakteryzują się brakiem receptorów ER/PgR i brakiem nadekspresji HER2, jednakże w przypadku fenotypu „potrójnie ujemnego” wyróżnia się dodatkowo podtypy histologiczne: rak rdzeniasty i gruczołowo-torbielowaty z niskim ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych [27, 46].

### 3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

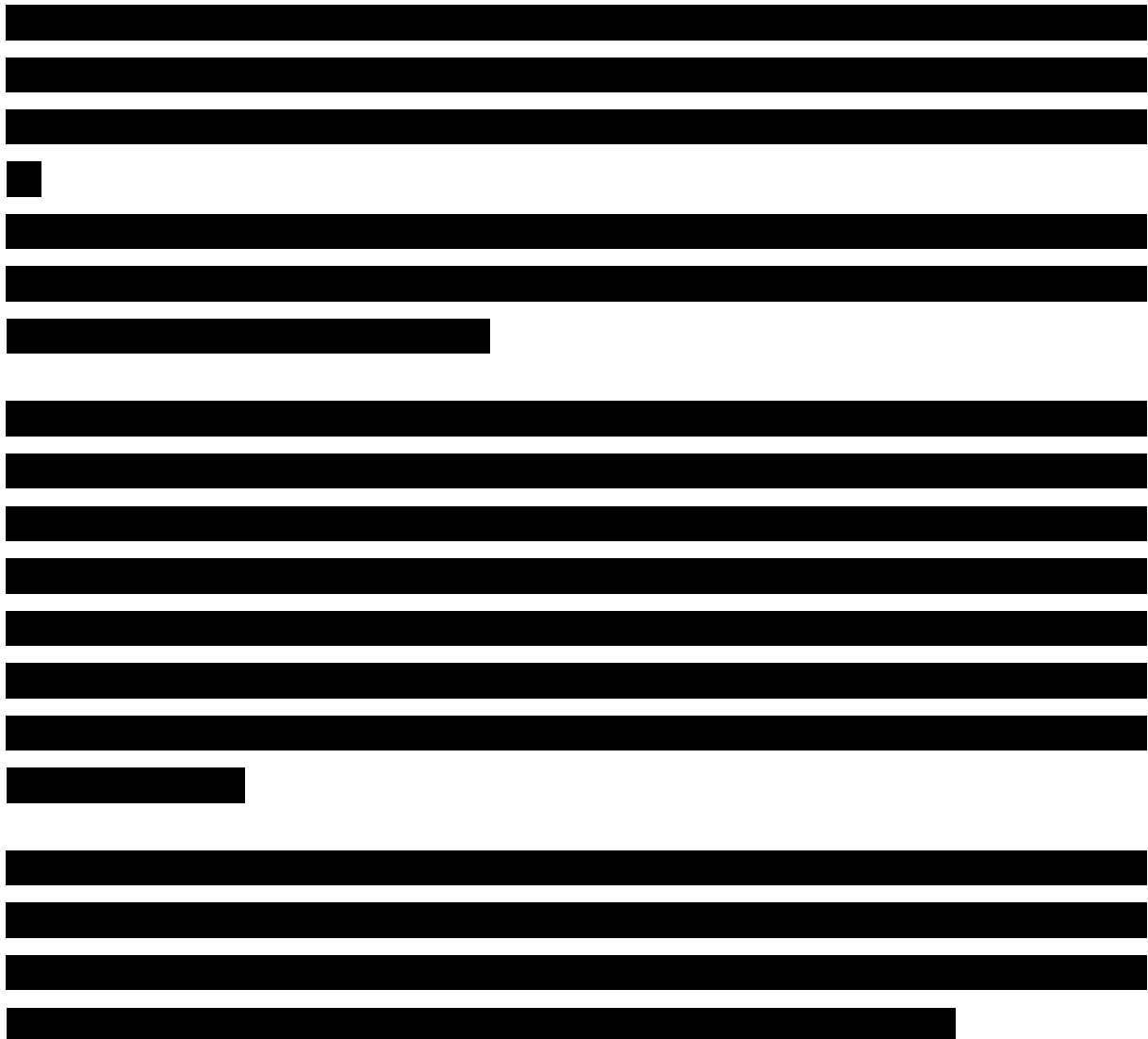
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **3.4. Etiologia i czynniki predykcyjne**

Etiologia większości przypadków raka piersi nie jest znana. Do głównych czynników predykcyjnych zachorowania na raka piersi zalicza się [47, 59]:

- 1) wiek – wzrost zachorowalności powyżej 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat; [47]
- 2) czynniki genetyczne:
  - a) obciążenie rodzinne dotyczy około 10% chorych, ryzyko zachorowania wzrasta u kobiet, u których wystąpił nowotwór piersi i lub jajnika w wywiadzie rodzinnym, zwłaszcza wśród krewnych pierwszego stopnia (matka, siostra, córka), ryzyko wzrasta wraz z liczbą chorych krewnych (u 1 krewnej – wzrost ryzyka 1,8 razy, u 2 krewnych ~2,9 razy), gdy

krewnie zachorowały przed menopauzą oraz gdy krewna zachorowała na raka jajnika [17];

b) rak piersi jest uwarunkowany genetycznie, zidentyfikowano następujące geny zwiększonej podatności na ten nowotwór: BRCA1 (20-40% dziedzicznego raka piersi), BRCA2 (10-30%), TP53 (<1%), PTEN (<1%), ATM, CHK2, STK17 (około 1%) oraz geny warunkujące zespół Fanconiego (około 1%) [71]; ryzyko rozwoju raka piersi u osób z mutacjami w obrębie genów BRCA1 i BRCA2 wynosi od 40 do 85% [22];

3) czynniki hormonalne:

a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55 r.ż.); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30 r.ż.) [47];

b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (niewielkie ryzyko, które maleje wraz z upływem lat od zaprzestania stosowania leków antykoncepcyjnych i po 10 latach praktycznie nie obserwuje się zwiększonego ryzyka zachorowań) [18],

c. w przypadku stosowania hormonalnej terapii zastępczej ryzyko nowotworu wzrasta wraz z długością terapii, szczególnie, gdy HTZ rozpoczynana jest po 50 roku życia kobiety (RR=1,35 [95%CI: 1,20; 1,49]) [51];

4) przebyty rak piersi ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;

5) inne (takie jak: otyłość, zwłaszcza u kobiet po menopauzie [47], promieniowanie jonizujące [30, 31]).

Istnieje możliwość oszacowania indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi przy pomocy różnych metod statystycznych. Najpowszechniejszą z nich jest skala oceny ryzyka Gaila (ang. *Gail model*), która uwzględnia takie czynniki jak: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wykonanych wcześniej biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na ten nowotwór u krewnych I stopnia, a także wiek [36].

### 3.5. Patomechanizm

W przypadku raka piersi niezwykle ważną rolę w jego rozwoju odgrywają receptory hormonów płciowych (głównie estrogenów) oraz nadekspresja receptora HER2.

Status ER/PgR oraz HER2 poza znaczeniem prognostycznym, odgrywa również istotną rolę predykcyjną, w zakresie przewidywania odpowiedzi na zastosowaną metodę leczenia. Dzięki niemu możliwe jest określenie, które opcje terapeutyczne należy zastosować oraz jakiej odpowiedzi można się spodziewać.

Odsetki guzów wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych w zależności od źródła są zróżnicowane. Zależne są m.in. od stanu zaawansowania badanych raków piersi, wieku chorych, stanu menopauzalnego oraz od zastosowanych metod badawczych.

Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Za nowotwory piersi wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych według EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) uznaje się te, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na tej podstawie wyróżnia się 4 fenotypy raka piersi w zależności od ekspresji receptorów (podział został przedstawiony w poniższej tabeli) [56].

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest rezultatem związania kompleksu steroid-receptor z DNA jądrowym, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje przemianę protoonkogenów w onkogeny. W hormonozależnym raku piersi estrogen hamuje apoptozę, pobudza proliferację komórek nowotworowych, zwiększa ich ruchliwość i stymuluje angiogenezę [54].

**Tabela 4.****Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych**

Rodzaj fenotypu raka piersi	Populacja i częstość występowania [%]	
	Przed menopauzą	Po menopauzie
ER(+)/PgR(+)	52	41
ER(+)/PgR(-)	13	35
ER(-)/PgR(+)	12	1
ER(-)/PgR(-)	22	23

Źródło: opracowanie na podstawie [56]

Ekspresja receptora estrogenowego w raku piersi zależy od jego rodzaju oraz jest częściej wykrywana w przypadku kobiet starszych niż młodszych, szczególnie po menopauzie. Natomiast ekspresja receptora progesteronowego osiąga swój szczyt w przypadku kobiet ok. 45 r.ż., następnie obserwuje się jej spadek w okresie okołomenopauzalnym, a po menopauzie ponownie rośnie w wyniku produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową [56].

Diagnostyka ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych ma bardzo duże znaczenie w określeniu rokowania dla chorej, jak i zastosowania odpowiednich metod leczenia [36]. Aktywność wielu genów w komórkach raka piersi zależy od statusu receptora estrogenowego, a ich brak (status ER/PgR ujemny) wiąże się z większą agresywnością, nasiloną tendencją do tworzenia przerzutów oraz brakiem reakcji na leczenie hormonalne [67]. Rozpoznanie nowotworu piersi ER(+) wiąże się z dużą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne, zaś stwierdzenie statusu ER(-) sugeruje brak korzyści z leczenia hormonalnego. Im większa zawartość receptorów, tym większe prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na hormonoterapię. Niestety pomimo wykazanej obecności białek receptorowych, nawet 50% chorych na raka piersi ER(-) nie odpowiada na leczenie antyestrogenami (standardem leczenia raka piersi hormonozależnego). Jest to spowodowane m.in. mutacjami w genie kodującym ER, które prowadzą do defektu w wiązaniu estrogenów (co wiąże się z brakiem aktywności biologicznej) oraz zaburzeniami stężenia izoform receptora progesteronowego [56].

Zaburzenia ekspresji HER2 występują najczęściej w nowotworach pochodzenia nabłonkowego, do którego należy rak piersi. Większość doniesień łączy amplifikację HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [67]. Przy czym, rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby kopii genu HER2 [45]. Nowotwór z nadekspresją HER2 ma znacznie większą zdolność do przerzutowania oraz wiąże się z krótszym okresem wolnym od wznowy. Mechanizm wpływu nadekspresji HER2 na zwiększony rozwój nowotworu nadal nie został dokładnie poznany. Wiadomo jednak, że wpływa ona na progresję raka poprzez aktywację szlaków przewodzenia sygnałów wewnątrz komórki.

Obecnie wiadomo, że zaburzenia w ekspresji i działaniu czynników wzrostu oraz ich receptorów wpływają na progresję i utrzymanie złośliwego fenotypu raka piersi. Przykład stanowi nadekspresja HER2. Aktywny kompleks, dimer receptora HER2 i HER3, wysyła najsilniejszy sygnał mitogeny, biegnący szlakiem ras-raf-MAPKs, który przekłada się bezpośrednio na progresję cyklu komórkowego. Spontaniczna skłonność do powstawania tego heterodimeru w komórkach raka z zaburzeniami ekspresji receptorów HER oraz autokrynnie produkowanymi czynnikami wzrostu jest powodem intensywnych sygnałów mitogeny w tych komórkach. Jednocześnie proliferacja takich komórek jest niezwykle dynamiczna [66].

Panuje przekonanie, że nadekspresja HER2 powoduje rozwój guzów litych, początkowo wpływając na promowanie niekontrolowanej proliferacji komórek. Regulacja działania receptorów HER jest bardzo złożona, ponieważ ulegają one aktywacji zarówno w efekcie przyłączenia swoistego ligandu (czynnika wzrostu), jak i transaktywacji przez ligand innego receptora HER, z którym tworzą kompleks heterodimeryczny. Różnorodność ligandów sprawia, że receptory te mogą uruchamiać wiele różnych szlaków przekazywania sygnału, co jest powodem występowania mnogości efektów biologicznych wywołanych tymi receptorami. Sygnały mitogenne należą do jednych z nich. Przykładowo receptory HER3 i HER4 wiążą swoiście jedynie hereguliny. Ze względu na to, że hereguliny mogą reprezentować ponad 15 aktywnych biologicznie izoform, a połączenia te mogą aktywować receptor HER2 po utworzeniu odpowiedniego heterodimeru, może powstawać wiele różnych biologicznie aktywnych sygnałów. „Ostatnie lata przynoszą



coraz więcej danych dotyczących udziału HRGs (ang. *heregulins*, hereluginy) w progresji raka piersi do bardziej inwazyjnego fenotypu. Wydaje się, że o tego typu działaniu heregulin w dużym stopniu decydować będzie zdolność komórki nowotworowej do tworzenia heterodimeru HER2/HER3. Tak więc komórki raka piersi z nadekspresją receptorów HER2 będą w sposób szczególnie intensywny uruchamiać sygnalizacyjne szlaki HRGs” [66]. Wykazano, że aktywny heterodimer, kompleks receptora HER2 i HER3 wykazuje najsilniejsze mitogenne właściwości w odniesieniu do komórek nowotworowych, indukując progresję cyklu komórkowego oraz nasiloną proliferację komórek nowotworowych.

Nadekspresja receptora HER2 predysponuje również do nasilonej neoangiogenezy, na drodze pośredniego pobudzenia syntezy czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial cell growth factor*), który to powoduje zwiększenie przepuszczalności mikronaczyń i bezpośrednio pobudza wzrost komórek endotelialnych oraz angiogenezę [66].

Guzy wykazujące nadekspresję HER2 są odporne na chemioterapię w schemacie cyklofosfamid, metotreksat oraz doksorubicyna, są natomiast bardziej wrażliwe na antracykliny w porównaniu do guzów HER2(-). W leczeniu guzów HER2(+) zaleca się zastosowanie schematu z antracyklinami, podczas gdy u chorych HER2(-) należy rozważyć zarówno schemat cyklofosfamid, metotreksat oraz doksorubicyna, jak i schemat doksorubicyna z cyklofosfamidem [45].

### **3.6. Objawy**

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj.: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub wiele różnorodnych zmian na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [37].

### 3.7. Rozpoznanie

Podejrzenie nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi bądź zmiany skórnej, które często zgłaszane jest przez chorą lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych [47]. Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego materiału pobranego metodą biopsji. Pozostałe badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) służą określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM [47].

Dla dalszego postępowania istotna jest również dokumentacja histopatologiczna z oceną statusu:

- ER i PgR;
- HER2.

Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology* status ER/PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym guzie piersi, a w guzie przerzutowym wówczas, gdy może to mieć wpływ na wybór metody leczenia. [2]

Umożliwia to zastosowanie odpowiedniej metody leczenia, ukierunkowanej na konkretny rodzaj nowotworu, co daje lepsze rokowania dla chorego [36].

Początkowo stosowano ilościowe metody oceny biochemicznej steroidowych białek receptorowych w ekstraktach z guzów lub cytozolu (*ligand-binding assay i enzyme immunoassay*), jednak obecnie powszechnie przyjęła się metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalanym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie.

**Tabela 5.**  
**Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi**

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
<b>Ekspresji ER i PgR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie</li> <li>• Metoda IHC z preparatów cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe) utrwalonych w alkoholu (mniej wiarygodne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena na podstawie wskaźnika Allreda (do oceny ilościowej)- 6 stopniowa skala oceny ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz 4-stopniowa skala intensywności tego odczytu. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn <math>\geq 1\%</math> komórek raka uznaje się za dodatni.</li> </ul>
<b>Status HER2:</b>		
<b>Nadekspresja HER 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoda IHC w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy) a nie cytologicznym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosuje się tu 4-stopniową skalę (0-3+), gdzie wynik 3+ oznacza wynik dodatni, wynik 2+: wynik niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu, a wynik 0 i 1+ jako wynik ujemny</li> </ul>
<b>Amplifikacja kopii genu HER2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplifikacja oznacza oznaczenie min. 6 kopii genów (mniej niż 4 kopie- brak, 4-6-kopii to wynik niejednoznaczny- stanowiący wskazanie do powtórzenia badania);</li> <li>• Stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 wynosząca powyżej 2,2 wskazuje na obecność amplifikacji</li> <li>• Około 15-20% raków piersi HER2(+) wg IHC wykazuje amplifikację kopii genu HER2 w badaniu FISH.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [36]

Ocena immunohistochemiczna pozwala na rozróżnienie poszczególnych immunofenotypów nowotworu piersi (status receptorów ER i PgR, nadekspresję i/lub amplifikację onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67). Określenie indeksu markera Ki-67 jest konieczne do odróżnienia typu luminal A od luminal B HER2(-) [46]. Status HER2 powinien być określany wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ do oceny niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych. Oceny dokonuje się ilościową metodą immunohistochemiczną (IHC), która pomimo faktu, iż jest wystandaryzowana to wiąże się z pewnym stopniem subiektywności. Dlatego

powinno się ją przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań, gdzie personel jest wyszkolony i doświadczony. Metoda immunohistochemiczna pozwala klasyfikować próbki od 0, 1+, 2+ i 3+, z czego 3+ uważa się za wynik dodatni, a 2+ za wątpliwy [46].

Drugą metodą jest hybrydyzacja *in situ* (ISH), najczęściej fluorescencyjna (FISH), która pozwala na ilościową, bardziej obiektywną ocenę amplifikacji genu, wyrażoną, jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce nowotworowej. Wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację. Około 15–20% raków piersi określonych, jako HER2 2+ metodą IHC wykazuje amplifikację genu HER2 w FISH i są one uznawane, jako HER2(+) [46].

W użyciu są również metody hybrydyzacji *in situ* (ISH) z wizualizacją za pomocą srebra (SISH, ang. *silver in situ hybridization*) lub chromogenu (CISH, ang. *chromogenic in situ hybridization*) stosowane zamiennie z techniką FISH.

### **3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze**

Rak piersi niepoddawany leczeniu prowadzi do zgonu. Rozwój choroby różni się w zależności od cech biologicznych nowotworu [47].

Na podstawie badania populacyjnego prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym retrospektywnie oceniano 15 438 pacjentek z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) można wnioskować, iż mediana przeżycia wzrosła z 16 miesięcy przy rozpoznaniu w latach 1988–1993 do 20 miesięcy, gdy bierzemy pod uwagę rozpoznania w latach 1999–2003 [20].

Rokowanie uzależnione jest w szczególności od wczesnego wykrycia choroby, typu nowotworu oraz jego stopnia zaawansowania. W przypadku 85% nawrotów występują one w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letniego przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania wynosi:

- I stopień – 95%;
- II stopień – 50%;
- III stopień – 25%;

- IV stopień – poniżej 5%<sup>1</sup>.

Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce 74% [47]. Wzrost wiedzy na temat raka piersi oraz nowe możliwości terapeutyczne mają znaczący wpływ na poprawę przeżycia.

Do najistotniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) zalicza się:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stopień ekspresji receptorów steroidowych: ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- status HER2;
- stopień proliferacji na podstawie oceny wskaźnika Ki67 (markera proliferacji komórkowej).

Większość doniesień łączy amplifikację i/lub nadekspresję HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [67]. Na podstawie metaanalizy 47 badań (15 248 pacjentek) można wnioskować, iż w przypadku 60% badań (obejmujących 67% populacji) nadekspresja HER2 była niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, natomiast w odniesieniu do dalszych 28% badań (obejmujących 25% populacji) wykazano znaczenie prognostyczne HER2(+) z użyciem analizy jednoczynnikowej. Tylko 13% badań (obejmujących 8% populacji) nie potwierdziło związku przyczynowo skutkowego pomiędzy rokowaniem a cechą HER2(+) [61]. Rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby kopii genu HER2 [45].

Określenie statusu HER2 należy do rutynowych elementów patomorfologicznych badania w przypadku naciekającego raka piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu. Ma także znaczenie predykcyjne w leczeniu

---

<sup>1</sup> stopień I i II odnosi się do raka naciekającego, stopień III - do raka miejscowo zaawansowanego a stopień IV to uogólniony rak piersi

terapią anti-HER2(+) [59]. Najistotniejszym z czynników predykcyjnych jest status ER i PgR (szerszy opis odnośnie ER i PgR przedstawiono w rozdziale 3.5.). Chore na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych nie są podatne na leczenie hormonalne. Ekspresja tych receptorów ma wpływ na mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie [36].

### 3.9. Leczenie

Główne metody leczenia raka piersi to leczenie operacyjne, radioterapia oraz leczenie systemowe. Stosowane są one w zależności od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stopnia złośliwości, ekspresji ER/PgR, statusu HER2. Pod uwagę brane są: „zaawansowanie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecność, lokalizacja i objętość przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związane z nowotworem, obecność objawów stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia, czas od leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu, rodzaj pierwotnie stosowanego leczenia, stan menopauzalny i wiek chorej, stan sprawności, przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie, a także opinie i preferencje chorych” [36].

Metody leczenia raka piersi dzieli się ze względu na ich inwazyjność na [47]:

- metody operacyjne:
  - mastektomia – metoda polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka do powięzi mięśnia piersiowego większego), lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka do powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I. i II. stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej radioterapii indukcyjnej;
  - operacja oszczędzająca (BCT, ang. *breast conserving treatment*) – wycięcie guza w granicy zdrowych tkanek, jak również węzłów chłonnych pachy (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego wykazano obecność przerzutów). BCT jest uzupełniana radioterapią oraz

chemioterapią lub hormonoterapią (jeśli zachodzi taka potrzeba). Wykonuje się ją u chorych w 0, I i II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm;

- radioterapia – najczęściej stosowana po operacji (tzw. uzupełniająca/adjuwantowa), w celu eliminacji pozostałych po zabiegu komórek utkania nowotworowego, lub też po BCT we wczesnej fazie zaawansowania choroby;
- leczenie systemowe:
  - uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się u wszystkich chorych w celu zniszczenia niewykrywalnych klinicznie mikroprzerzutów:
    - chemioterapia – zazwyczaj przeprowadzana w 4-6 cyklach co 21 dni. Rozpoczyna się ją nie później niż po 8 tygodniach od zabiegu.
    - hormonoterapia uzupełniająca – stosowana u chorych z ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych. Może być stosowana jako terapia samodzielna, w przypadku gdy brak jest przerzutów w węzłach chłonnych oraz występuje małe prawdopodobieństwo nawrotu lub powstania przerzutów, lub też w skojarzeniu z chemioterapią, w przypadku, gdy ryzyko nawrotu lub rozsiewu jest przeciętne.
  - leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu wydłużenia czasu przeżycia chorych, uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu. Najczęściej stosuje się tu: docetaksel, winorelbinę czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2(+) stosuje się trastuzumab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2. Po wystąpieniu progresji po zastosowanym leczeniu opartym na trastuzumabie, zaleca się zastosowanie lapatynibu (skierowanego przeciwko HER1 i HER2). Stosuje się także hormonoterapię, w przypadku raka ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i progestagenowych, m.in. przy wolnej progresji choroby czy obecności przeciwwskazań do

chemioterapii. Stosuje się tu: tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy, progestageny oraz ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną [47].

### **3.9.1. Aktualna praktyka leczenia raka piersi w Polsce – Program lekowy**

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r* (obowiązującym od 1 lipca 2013 roku), w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia raka piersi* [55]. W ramach tego programu lekowego finansowane jest ze środków publicznych leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem oraz leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, po uprzednim leczeniu trastuzumabem. Chorzy kwalifikowani do powyższego programu lekowego muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną amplifikację lub nadekspresję białka receptorowego HER2 w komórkach raka.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z *Programu lekowego leczenia raka piersi* oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [26].

### **3.9.2. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych**

Leczenie raka piersi, jak wykazano w *Analizie problemu decyzyjnego* [26], różni się w zależności od rodzaju raka (np. HER2(+), miejscowo zaawansowany), a niejednokrotnie także od wieku chorej (np. przed lub po menopauzie). W związku z tym także wytyczne i rekomendacje stosują podział leczenia, uwzględniając typ raka, stopień zaawansowania choroby, wiek chorej itd.

Podsumowując odnalezione wytyczne i rekomendacje można wywnioskować, że jedną z najczęściej stosowanych terapii jest m.in. chemioterapia. Jest ona stosowana w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową, jak i miejscowo zaawansowanego raka piersi (w I linii). Chemioterapię wraz z terapią celowaną - trastuzumabem lub lapatynibem, stosuje się również w I i II linii leczenia



uogólnionego raka piersi HER2(+), ER(+) oraz w przypadku ER(-). Zgodnie ze standardami leczenia chemioterapia stosowana jest w tym samym wskazaniu także bez określenia linii oraz dokładnego schematu, natomiast chemioterapia z zastosowaniem trastuzumabu bądź lapatynibu (lub stosowanie tych leków w monoterapii) zalecane jest w leczeniu raka piersi HER2(+) (również z wyszczególnieniem I linii leczenia).

Na podstawie analizy polskich oraz zagranicznych wytycznych i rekomendacji do możliwych do zastosowania schematów leczenia, składających się z trastuzumabu i chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej zalicza się:

- trastuzumab + docetaksel lub paklitaksel;
- trastuzumab + docetaksel + karboplatyna<sup>2</sup>;
- trastuzumab + paklitaksel + karboplatyna<sup>3</sup>;
- trastuzumab + winorelbina<sup>4</sup>;
- trastuzumab + kapecytabina<sup>5</sup>.

Ponadto schematem zalecanym w leczeniu chorych z nawrotowym lub uogólnionym rakiem piersi HER2(+) w I linii leczenia jest schemat składający się z pertuzumabu, trastuzumabu i taksanu (tj. docetakselu lub paklitakselu).

Trastuzumab w leczeniu zaawansowanego raka piersi, wykazującego nadekspresję HER2, zwykle nie jest rekomendowany w skojarzeniu z antracyklinami ze względu na niekorzystny wpływ na mięsień sercowy. U pacjentów z koekspresją receptorów estrogenowych, możliwe jest prowadzenie skojarzonego leczenia z inhibitorami aromatazy.

Dostępną metodą leczenia jest również hormonoterapia. Stanowi ona opcję terapeutyczną zalecaną w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową

---

<sup>2</sup>Zgodnie z informacją zamieszczoną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin®* schemat jest **niezarejestrowany** w leczeniu przerzutowego raka piersi. Do zarejestrowanych schematów w leczeniu przerzutowego raka piersi należy jedynie trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem lub paklitakselem.

<sup>3</sup> j.w.

<sup>4</sup> j.w.

<sup>5</sup> j.w.

miejscową lub miejscowo zaawansowanego (także w I linii) a także uogólnionego raka piersi. Metoda leczenia nawrotowego, uogólnionego lub IV stopnia raka piersi HER2(+) z wykorzystaniem hormonoterapii stosowana jest w zależności od wieku chorej. U chorych przed menopauzą stosuje się ją wraz z selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego oraz z zahamowaniem czynności jajników, natomiast u kobiet po menopauzie zaleca się to samo leczenie, oprócz zahamowania czynności jajników. W raku piersi HER2(+), zalecane jest natomiast stosowanie hormonoterapii w skojarzeniu z chemioterapią i terapią celowaną (trastuzumabem lub lapatynibem).

Kolejną, powszechnie stosowaną metodą leczenia jest radioterapia. Zaleca się ją w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową, miejscowo zaawansowanego raka piersi, a także w leczeniu raka piersi HER2(+).

Ponadto, zalecane jest również stosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, szczególnie u chorych z nawrotowym lub uogólnionym rakiem piersi HER2(+), leczonych wcześniej antracyklinami, taksanami i trastuzumabem w chorobie uogólnionej. Należy jednak pamiętać, że lapatynib przez część organizacji nie jest rekomendowany. Lapatynib stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy uzyskał zarówno pozytywne, jak i negatywne rekomendacje w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+). Pozytywne rekomendacje dotyczyły stosowania lapatynibu w schemacie z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) oraz u tych, które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii, natomiast negatywne wynikały z przyczyn ekonomicznych lub nie złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Wytyczne wskazują również na wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby niż schemat TRAS+DOC w I linii, przy czym zostały one wydane przed jego rejestracją w FDA (proces rejestracji przez EMA jest w toku). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym T-DM1 (trastuzumab emtanzyny) zalecany jest w II linii leczenia raka piersi HER2(+). Na podstawie zagranicznych oraz polskich wytycznych oraz zagranicznych rekomendacji finansowych wywnioskowano, że w leczeniu nieoperacyjnego lub uogólnionego raka piersi

HER2(+) stosowana jest przede wszystkim terapia celowana tj. trastuzumab lub lapatynib (zarejestrowany w II linii, po zastosowaniu trastuzumabu), w skojarzeniu z chemioterapią, w skojarzeniu z hormonoterapią lub w monoterapii.

W populacji docelowej rekomendowane jest także zastosowanie terapii skojarzonej składającej się z pertuzumabu, trastuzumabu oraz taksanu (docetakselu lub paklitakselu).

## **4. Interwencja – pertuzumab**

Produkt leczniczy Perjeta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 4 marca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Perjeta® dostępna jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka o pojemności 14 ml, przeznaczona do jednorazowego użytku, zawiera 420 mg pertuzumabu, co odpowiada 30 mg/ml roztworu [12].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) [41] pertuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, L01XC13.

### **Zarejestrowane wskazanie**

Pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych chorych na raka piersi HER2(+) z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej [12].

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Zalecana początkowa dawka nasycająca pertuzumabu to 840 mg w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, następnie co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 420 mg w postaci 30-60-minutowego wlewu [12].

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 8 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego, następnie co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca w wielkości 6 mg/kg masy ciała [12].

Zalecana początkowa dawka docetakselu to 75 mg/m<sup>2</sup>, następnie docetaksel podaje się co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być zwiększona do 100 mg/m<sup>2</sup>, o ile początkowa dawka była dobrze tolerowana [12].

Produkty lecznicze powinny być podawane sekwencyjnie. Pertuzumab i trastuzumab mogą być przyjmowane w dowolnej kolejności a jeśli chory przyjmuje docetaksel, lek ten powinien zostać podany po pertuzumabie i trastuzumabie. Zaleca się okres obserwacji trwający 30-60 minut po każdym wlewie pertuzumabu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego wlewu trastuzumabu bądź docetakselu [12].

Pertuzumab podaje się do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności [12].

### **Mechanizm działania leku**

Pertuzumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, który ze względu na mechanizm swojego molekularnego oddziaływania zaliczany jest do nowej grupy leków zapobiegających dimeryzacji (HDIs, ang. *HER2 dimerization inhibitors*) receptora HER2 z receptorem HER1, HER3, HER4. Pertuzumab selektywnie wiąże się z epitopem umieszczonym na domenie zewnątrzkomórkowej receptora HER2 (subdomenie II), blokując w ten sposób najistotniejszą klinicznie, zależną od liganda heterodimeryzację receptora HER2 z receptorem HER3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że HER3 odgrywa istotną rolę w aktywacji receptora HER2, a tym samym w aktywacji ścieżki przekazywania sygnału indukowanego przez HER2 [48]. Aktywny heterodimer HER2-HER3 cechuje najsilniejsze pobudzenie wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału, a tym samym pobudzenie wzrostu i rozwoju raka piersi [16, 33, 68].

W efekcie pertuzumab hamuje inicjowaną przez heterodimeryzację HER2, aktywację podziałów komórkowych zachodzącą przy udziale: szlaku indukowanego przez

kinazę aktywowaną mitogenami (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*) oraz szlaku indukowanego przez fosfatydyloinozytolo-3-kinazę (PI3K, ang. *phosphoinositide 3-kinase*).

Ponadto, pertuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*). Pertuzumab w monoterapii hamuje proliferację ludzkich komórek nowotworowych, natomiast pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem znacznie zwiększa działanie przeciwnowotworowe w modelach ksenoprzeszczepów wykazujących nadekspresję HER2 [12].

Mechanizm molekularnego oddziaływania pertuzumabu stanowi komplementarne uzupełnienie mechanizmu molekularnego oddziaływania trastuzumabu, który blokuje ścieżki przekazywania sygnału przewodzonego przez HER2 [63]. Skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem jest innowacyjną opcją terapeutyczną i wydaje się być najkorzystniejszą ze względu na fakt, kompleksowego zablokowania sygnału indukowanego przez HER2, zarówno ścieżki przekazywania sygnału przez HER2, jak i ścieżki przekazywania sygnału indukowanej powstaniem aktywnego heterodimeru receptora HER2 z HER3.

### **Działania niepożądane**

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w rejestracyjnym badaniu klinicznym *CLEOPATRA*, w którym produkt leczniczy Perjeta® był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem. Ponieważ pertuzumab jest stosowany z trastuzumabem i docetakselem, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem. Bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w badaniach fazy I i 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 pertuzumab był podawany w monoterapii, czy jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi [12].

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości

występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) [12].

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie działań niepożądanych z rejestracyjnego badania CLEOPATRA na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Perjeta®**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo częste
	Zapalenie nosogardzieli	
	Zapalenie wałów paznokciowych	Częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna*	Bardzo częste
	Neutropenia	
	Leukopenia	
	Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna <sup>^</sup>	Częste
	Reakcja związana z wlewem/Zespół uwalniania cytokin <sup>^^</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu**	Bardzo częste
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	Bardzo częste
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Bardzo częste
	Neuropatia czuciowa obwodowa	
	Ból głowy**	
	Zawroty głowy	
	Zaburzenia smaku	
Zaburzenia w obrębie oka	Zwiększone łzawienie	Bardzo częste
Zaburzenia serca	Zaburzenia czynności lewej komory** (w tym zastoinowa niewydolność serca)	Częste
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność**	Bardzo częste
	Kaszel**	
	Wysięk opłucnowy	Częste
	Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka**	Bardzo częste
	Wymioty**	
	Zapalenie jamy ustnej	
	Nudności**	
	Zaparcia**	
	Niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo częste
	Wysypka**	

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Choroby paznokci	
	Świąd	
	Suchość skóry	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśni	Bardzo częste
	Ból stawów	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zapalenie śluzówki/zapalenie błon śluzowych	Bardzo częste
	Ból**	
	Obrzęk**	
	Gorączka	
	Zmęczenie**	
	Astenia**	
	Dreszcze	Częste

\*W tym działania niepożądane zakończone zgonem.

\*\*Za wyjątkiem gorączki neutropenicznej, neutropenii, leukopenii, zwiększonego łzawienia, śródmiąższowej choroby płuc, zapalenia wałów paznokciowych i łysienia, wszystkie zdarzenia w tej tabeli zgłaszano również u przynajmniej 1% chorych 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 co najmniej 10% chorych przyjmujących pertuzumab w monoterapii) oznaczono w tabeli symbolem.

^Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.

^Reakcja związana z wlewem/zespół uwalniania cytokin obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym

Źródło: opracowanie własne na podstawie [12].

W rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA* po zakończeniu terapii docetakselem działania niepożądane były zgłaszane rzadziej. Po odstawieniu docetakselu wszystkie działania niepożądane w grupie leczonej pertuzumabem i trastuzumabem występowały u poniżej 10% chorych, z wyjątkiem biegunki (19,1%), infekcji górnych dróg oddechowych (12,8%), wysypki (11,7%), bólu głowy (11,4%) i zmęczenia (11,1%).

### Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania, nadwrażliwość, anafilaksja

Reakcją w miejscu podania w badaniu *CLEOPATRA* określano jakąkolwiek nadwrażliwość, reakcję anafilaktyczną, ostrą reakcję na wlew lub zespół uwalniania cytokin występujące w czasie infuzji lub tego samego dnia, kiedy infuzja miała miejsca. W badaniu *CLEOPATRA*, dawka początkowa pertuzumabu podawana była dzień przed podaniem trastuzumabu i docetakselu w celu oceny reakcji związanych z

jego podawaniem. Całkowita częstość reakcji związanych z infuzją wynosiła 9,8% w grupie leczonej placebo i 13,0% w grupie leczonej pertuzumabem. Większość z tych reakcji miała stopień łagodny bądź umiarkowany. Najczęściej występujące reakcje w grupie leczonej pertuzumabem to gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, astenia, nadwrażliwość i wymioty.

W drugim cyklu leczenia wszystkie leki podawano tego samego dnia. W grupie leczonej pertuzumabem najczęściej występujące zdarzenia to zmęczenie, mialgia, zaburzenia smaku, nadwrażliwość oraz wymioty.

W badaniu *CLEOPATRA*, całkowita częstość występowania działań związanych z nadwrażliwością bądź anafilaksją (za wyjątkiem ostrej reakcji na wlew oraz zespołu uwalniania cytokin) w całym okresie leczenia wynosiła 9,1% w grupie leczonej placebo i 10,8% w grupie leczonej pertuzumabem, z czego odpowiednio 2,5% i 2% było w 3.-4. stopniu nasilenia. W grupie kontrolnej u 2 chorych, a w grupie badanej u 4 chorych zaobserwowano zdarzenie opisane przez badacza jako wstrząs anafilaktyczny.

Większość reakcji związanych z nadwrażliwością oceniano jako łagodne lub umiarkowane i ustąpiły one w czasie leczenia. Na podstawie modyfikacji, jakich dokonano w podawaniu leków, większość reakcji oceniono jako wtórne w stosunku do infuzji docetakselu.

#### Gorączka neutropeniczna

W badaniu *CLEOPATRA* u większości chorych, zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej, zaobserwowano co najmniej jedno wystąpienie leukopenii (62,4% chorych w grupie badanej i 58,2% w grupie kontrolnej), z czego większość stanowiło wystąpienie neutropenii. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,8% chorych w grupie badanej i 7,6% w grupie kontrolnej. W obu grupach stosunek chorych, u których zaobserwowano gorączkę neutropeniczną był najwyższy w I cyklu leczenia i z czasem stopniowo się zmniejszał. Wzmożoną częstotliwość występowania tego działania odnotowano u chorych rasy azjatyckiej w obu grupach, w porównaniu do



chorych innych ras. Wśród Azjatów częstość występowania gorączki neutropenicznej była wyższa w grupie badanej (26%) niż w grupie kontrolnej (12%).

### Biegunka

W badaniu *CLEOPATRA* biegunka wystąpiła u 66,8% chorych w grupie badanej i 46,3% chorych w grupie kontrolnej. Większość tych zdarzeń miała łagodny lub umiarkowany stopień i miała miejsce w kilku pierwszych cyklach leczenia. Częstość występowania biegunki 3.-4. stopnia (wg skali toksyczności NCI, ang. *National Cancer Institute*) wynosiła 7,9% w grupie badanej i 5,0% w grupie kontrolnej. Zdarzenia te dobrze poddawały się leczeniu lekami przeciw biegunce.

### Wysypka

Wysypka wystąpiła u 45,2% chorych w grupie badanej i 36,0% chorych w grupie kontrolnej. Większość tych działań, ocenionych jako 1. bądź 2. stopień nasilenia, wystąpiło w czasie pierwszych dwóch cykli i odpowiadała na terapię lekami przeciw trądzikowi.

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Częstość występowania neutropenii w stopnia nasilenia 3.-4. była podobna w obu grupach: 85,9% - grupa badana, 86,6% - grupa kontrolna, z czego odpowiednio u 61% i u 64,3% chorych wystąpiła neutropenia 4. stopnia.

## 5. Komparatory oraz ich sposób refundacji

Komparatorami dla leku Perjeta® stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) w zdefiniowanej populacji docelowej stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Sposób i poziom refundacji komparatorów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Wyjaśnienie wyboru komparatorów wraz ze szczegółową ich charakterystyką oraz informacjami dotyczącymi ich cen zamieszczono w *Analizie problemu decyzyjnego* [26]. Natomiast opis działań niepożądanych dla poszczególnych komparatorów zamieszczono w załączniku 10.9. Należy podkreślić, że wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy refundacyjnej*.

## 6. Przegląd systematyczny

### 6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register* oraz doniesień konferencyjnych na stronach *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pertuzumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## 6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (ANK, MM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AG) na drodze konsensusu. Selekcja była przeprowadzana w trzech etapach, przy czym w I i II etapie korzystano z tej samej puli abstraktów (abstrakty te czytano jeden raz z jednoczesnym uwzględnieniem kryteriów selekcji właściwych dla obydwu etapów), natomiast w ramach etapu III dotyczącego wyszukiwania badań pierwotnych do porównania [REDACTED]

[REDACTED] Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2 (Etap I), 6.4.2 (Etap II) oraz 6.5.2. (Etap III).

## 6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak piersi) oraz interwencji badanej (pertuzumab). W przypadku bazy Cochrane Library zastosowano jedynie terminy odnoszące się do interwencji badanej – nie zastosowano ograniczenia do populacji. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

### 6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>6</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [62]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.
- **interwencja:** pertuzumab stosowany w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC):
  - pertuzumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 840 mg, następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 420 mg;
  - trastuzumab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 8 mg/kg m.c., następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 6 mg/kg m.c.;

---

<sup>6</sup> przeglądy spełniające kryteria Cooha [19]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

- docetaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce początkowej wynoszącej 75 mg/m<sup>2</sup>, następnie co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być zwiększona do 100 mg/m<sup>2</sup>, o ile początkowa dawka była dobrze tolerowana.
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore poddane wcześniejszej chemioterapii lub terapii anty-HER2 z powodu choroby rozsiaanej;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

#### **6.3.3. Badania włączone**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 1 167 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono łącznie 4 publikacje.

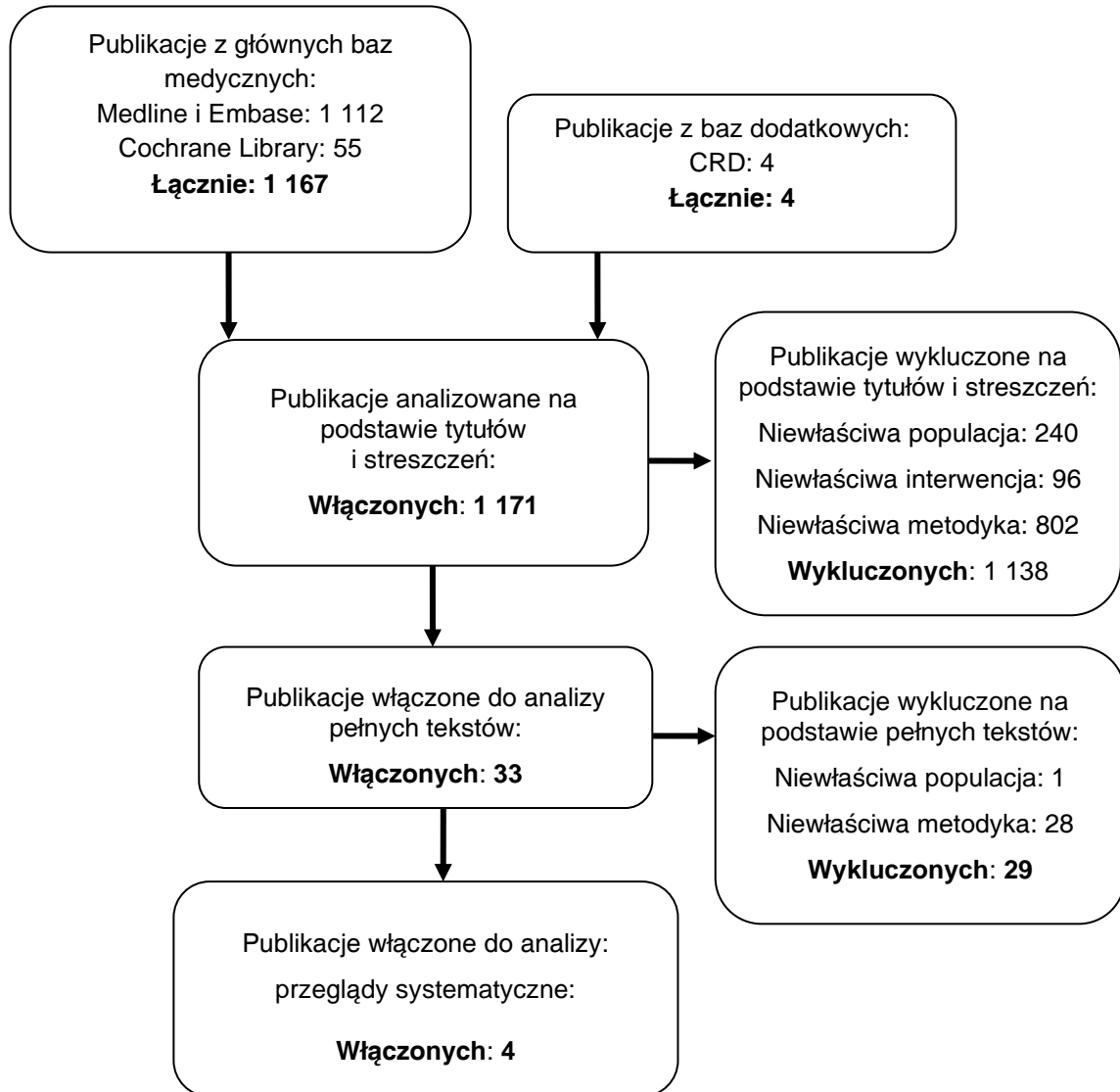
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne

spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.8.2. a ich pełna ocena krytyczna w rozdziale 10.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu

kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w przeglądach [REDACTED] [REDACTED] nie przedstawiono dokładnej informacji na temat daty ostatniego przeszukania baz, co uniemożliwia stwierdzenie czy zostały do nich włączone wszystkie aktualnie dostępne badania spełniające kryteria włączenia. Należy ponadto zauważyć, że włączone przeglądy pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cooka odbiegają metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.



**Rysunek 2.****Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**

Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]

## **6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne oraz publikacje do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa**

### **6.4.1. Strategia wyszukiwania**

W II etapie wyszukiwania, w bazach głównych zastosowano tą samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2.). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych NIH (ang. *National Institutes of Health*) oraz CCTR (ang. *Current Controlled Trials Register*) szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla pertuzumabu w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+), dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku. Analogicznie, zapytanie odnoszące się tylko do nazwy leku zastosowano w bazach ASCO i ESMO.

Pomimo, że zastosowana konstrukcja strategii wyszukiwania umożliwiła odnalezienie wszystkich badań pierwotnych z grupą kontrolną dla ocenianej technologii, zakładanym wynikiem tego etapu przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych interwencji medycznych. Nie uwzględnienie słów kluczowych dla komparatora umożliwiło wyszukiwanie również badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji, które mogą zostać wykorzystane w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

#### **6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### **Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:**

- **populacja:** nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.
- **interwencja:** pertuzumab stosowany w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC):
  - pertuzumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 840 mg, następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 420 mg;
  - trastuzumab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 8 mg/kg m.c., następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 6 mg/kg m.c.;

- docetaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce początkowej wynoszącej 75 mg/m<sup>2</sup>, następnie co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być zwiększona do 100 mg/m<sup>2</sup>, o ile początkowa dawka była dobrze tolerowana.

- **komparator:**

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego, jakość życia i inne istotne dla danego problemu zdrowotnego oraz profil bezpieczeństwa;
  - **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>7</sup>), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje w formie abstraktów i innych doniesień konferencyjnych, ale tylko takie, które dotyczyć będą badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy opublikowanych w postaci pełnego tekstu.

#### **Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore poddane wcześniejszej chemioterapii lub terapii anty-HER2 z powodu choroby rozsiaanej;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi w *Analizie problemu decyzyjnego* [26], inny niż wyżej wymienione; dla badań jednoramiennych nie oceniano zgodności komparatora; w przypadku porównania z dowolnym komparatorem kryterium to nie będzie uwzględniane;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;

---

<sup>7</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i niesystematyczne), opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, abstrakty i inne doniesienia konferencyjne dotyczące badań nieopublikowanych w postaci pełnego tekstu.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych i do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa:**

- **populacja:**
  - nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.
  - w przypadku braku badań w ww. populacji włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych na raka piersi w stadium zaawansowanym bez względu na zastosowaną linię leczenia oraz status HER2;
- **interwencja:**
  - pertuzumab stosowany w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) – postać farmaceutyczna i sposób dawkowania



zgodnie z przedstawionym w kryteriach włączenia w etapie II (przeszukiwanie baz głównych);

- pertuzumab w monoterapii - postać farmaceutyczna i sposób dawkowania zgodnie z przedstawionym w kryteriach włączenia w etapie II (przeszukiwanie baz głównych);

- **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych i do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.



[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w trakcie prac nad raportem HTA (po zakończeniu wyszukiwania w wybranych bazach informacji medycznej) zidentyfikowano doniesienie naukowe

[REDACTED]

[REDACTED] Doniesienie to również zostało uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Ponadto do dodatkowej oceny bezpieczeństwa pertuzumabu włączono badanie randomizowane [REDACTED] (publikacja pełnotekstowa). Szczegółowe dane na temat procesu przeprowadzenia selekcji badań do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 6.16.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności eksperymentalnej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wśród publikacji odnalezionych na stronie EMA [12] zidentyfikowano natomiast

[REDACTED]

[REDACTED] które zostały wykorzystane do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa pertuzumabu.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badanie kliniczne, do którego aktualnie trwa rekrutacja chorych. Badanie to scharakteryzowano w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

W rejestrze NIH zidentyfikowano również rekord dotyczący badania [REDACTED] [REDACTED] w którym oprócz danych odnoszących się do metodyki badania, przedstawiono również jego wyniki. Po ich przeanalizowaniu zdecydowano, że nie zostaną one wykorzystane na potrzeby niniejszej analizy. Na podstawie porównania wyników zamieszczonych w rejestrze z przedstawionymi w [REDACTED] stwierdzono bowiem, że wyniki zamieszczone na stronie

clinicaltrials.gov dotyczące skuteczności są spójne, natomiast w odniesieniu do wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowano znaczące rozbieżności. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zawarte w rejestrze uznano w związku z tym za mniej wiarygodne oraz prawdopodobnie nieaktualne względem przedstawionych w publikacji pełnotekstowej [REDACTED] w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszej analizie.

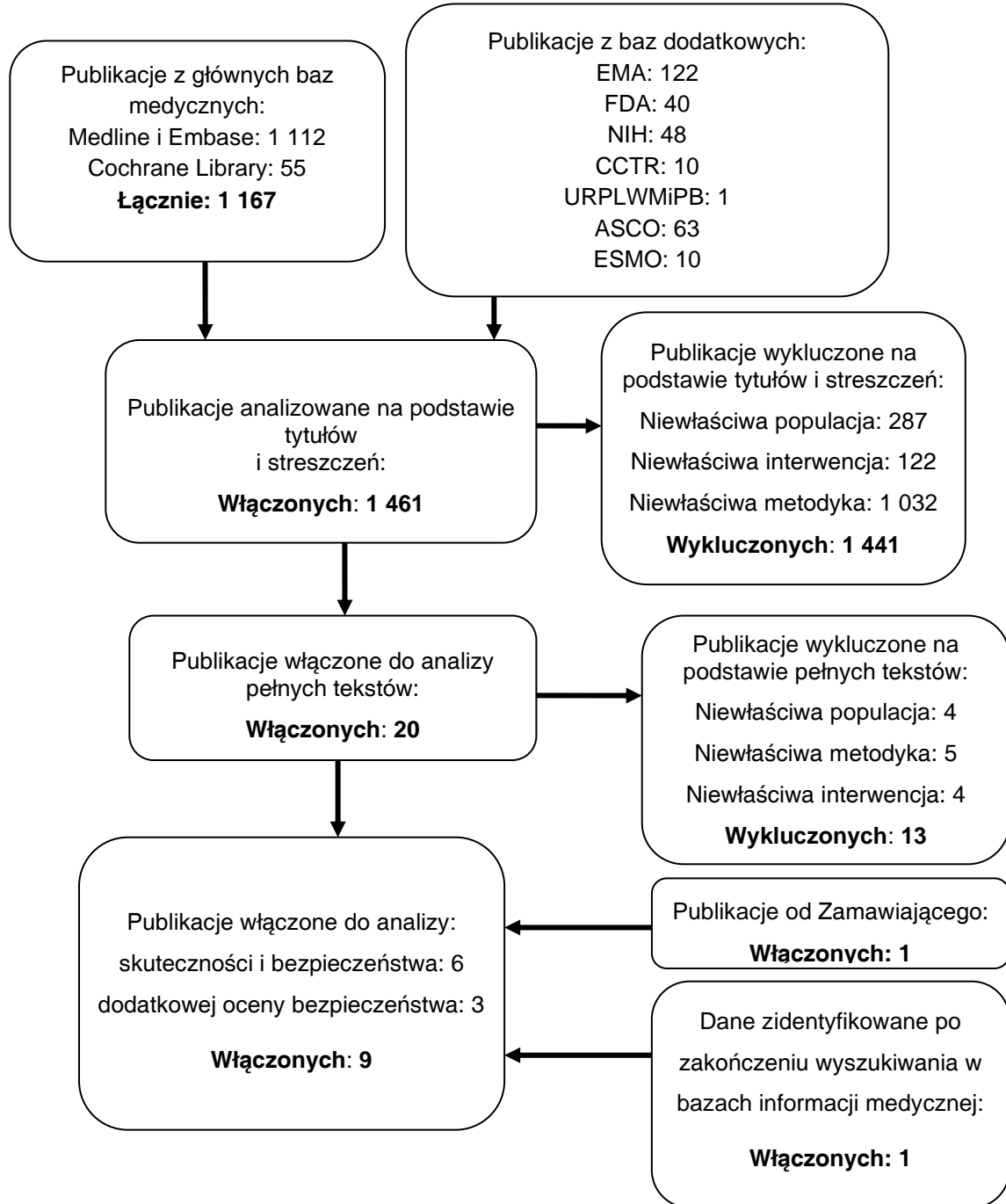
Wśród doniesień konferencyjnych odnalezionych na stronach ASCO oraz ESMO nie zidentyfikowano żadnego, które mogłoby posłużyć do uzupełnienia wyników badania [REDACTED]

Pomimo braku badań dotyczących bezpośredniego porównania schematu PERT+TRAS+DOC ze schematem złożonym [REDACTED]

[REDACTED] analiza spełnia wymogi formalne zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy refundacyjnej*, ze względu na fakt, że analiza została oparta na bezpośrednim porównaniu PERT+TRAS+DOC względem refundowanego komparatora [REDACTED] na podstawie badania o wysokim poziomie wiarygodności.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]

## 6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne (porównanie pośrednie)

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w Etapie II zidentyfikowano badanie [REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei w ramach Etapu III podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego

[REDACTED]

W wytycznych PUO z 2011 roku wskazano na możliwość zastosowania trastuzumabu w schemacie z chemioterapią (wśród substancji czynnych, które mogą być stosowane wymieniono również kapecytabinę). Nie sprecyzowano natomiast jakie dokładnie schematy są preferowane oraz z ilu leków powinny się składać. Analiza treści wytycznych polskich i zagranicznych pozwoliła jednak stwierdzić, że do możliwych do zastosowania schematów leczenia składających się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o informacje przedstawione w wytycznych polskich i zagranicznych oraz fakt, iż dla różnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu pierwszej linii u chorych z przerzutowym rakiem piersi [REDACTED]

### **6.5.1. Strategia wyszukiwania**

W celu zachowania czułości wyszukiwania w strategii zastosowano słowa kluczowe dotyczące jedynie interwencji badanej, [REDACTED]. Ponadto w bazach głównych wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do populacji docelowej (rak piersi). Z kolei w bazach ASCO i ESMO zastosowano jedynie nazwy substancji czynnych [REDACTED]

W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło objęcie wyszukiwaniem wszystkich punktów końcowych, które zostały uwzględnione w badaniu [REDACTED]

W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Zgodnie z wytycznymi AOTM, zastosowano ograniczenie, dzięki któremu wyszukiwano jedynie badania randomizowane. W bazie Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Celem strategii było odnalezienie badań randomizowanych, w których porównywano schemat złożony z [REDACTED] względem schematu złożonego z [REDACTED]

Strategię wyszukiwania w bazach głównych oraz w bazach dodatkowych (ASCO i ESMO) wraz z wynikami zaprezentowano odpowiednio w załączniku 10.3.2. oraz 10.4.

### 6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych i bazach dodatkowych:

- **populacja:** nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.

- **interwencja:** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **komparator:** [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

- **punkty końcowe:** zgodne z punktami końcowymi ocenianymi w badaniu [REDACTED]
- **metodyka:** badania pierwotne: badania randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; włączano również abstrakty;

**Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych i bazach dodatkowych:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chore z rakiem HER2(-);
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;

- **punkty końcowe:** inne niż punkty końcowe oceniane w badaniu [REDACTED]
- **metodyka:** opracowania wtórne, badania nierandomizowane, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 265 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Celem przeglądu systematycznego w ramach Etapu III było odnalezienie badań randomizowanych [REDACTED]

Wśród zidentyfikowanych w bazach głównych abstraktów nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy, natomiast analiza abstraktów odnalezionych w bazach dodatkowych umożliwiła zidentyfikowanie jednego badania randomizowanego [REDACTED]

Do analizy włączono 2 publikacje opisujące badanie [REDACTED] odnalezione w wyniku przeszukiwania bazy ESMO:

- [REDACTED]

Dodatkowo dokonano przeszukiwania zasobów Internetu w celu odnalezienia dodatkowych publikacji dla badania [REDACTED]. W wyniku niniejszego przeszukiwania odnaleziono kolejne 2 dokumenty:

[REDACTED]

[REDACTED]

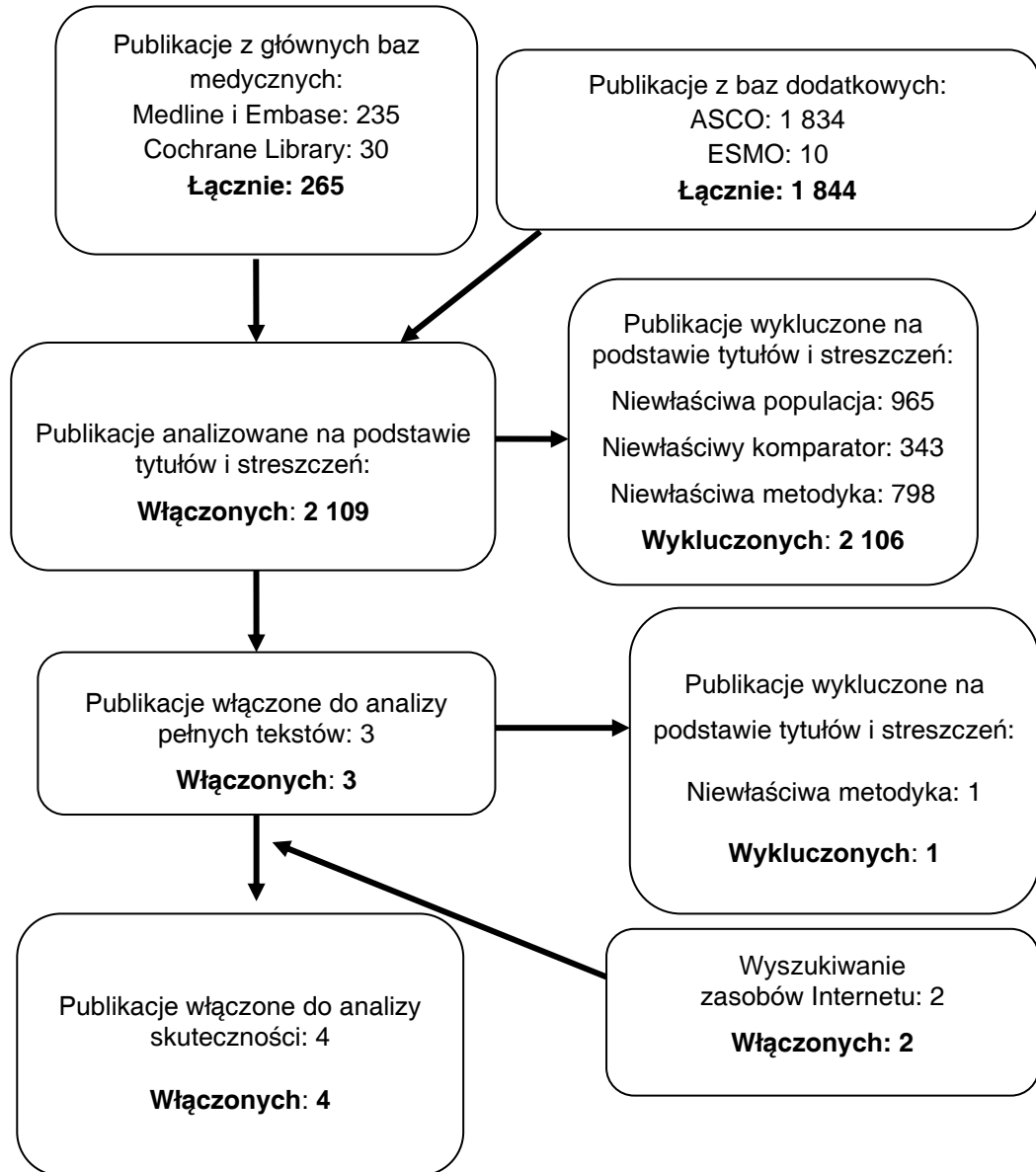
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru

pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

**Rysunek 4.****Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**

Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [57]

## 6.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cooka [19]. W załączniku 10.6 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 49).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [35]. W załączniku 10.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 50).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [28] (wzór skali w Tabela 51 w załączniku).

## 6.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem porównano względem komparatora wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak progresji choroby) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolny od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>8</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano bez względu na istotność statystyczną parametru OR. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć

<sup>8</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).

jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Standardowo wartości parametru RD przedstawiano z zaokrągleniem do dwóch miejsc po przecinku. W przypadkach, kiedy uzyskiwano wartość 0,00 wynik podawano z zaokrągleniem do trzech miejsc po przecinku. Zaprezentowane podejście wynika ze sposobu obliczania parametru NNT/NNH i wpływa na jego wartość. W przypadku, kiedy parametr RD jest przedstawiony z zaokrągleniem do dwóch miejsc po przecinku NNT/NNH może przyjmować wartość maksymalną do 100 a w przypadku, gdy wynik ten przedstawiony jest z dokładnością do trzech miejsc po przecinku NNT/NNH przyjmuje wartość maksymalną do 1 000. Przykładowo, jeśli RD wynosi 0,02 to wartość parametru NNT wyniesie 50, natomiast w sytuacji, gdy RD będzie równe 0,019 to parametr NNT wyniesie 53.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy

autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne



## 6.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – [REDACTED]

Szczegółową charakterystykę przeglądu przedstawiono w załączniku 10.5.

### 6.8.1. Charakterystyka przeglądów

W przeglądzie [REDACTED]

[REDACTED]

Przegląd systematyczny [REDACTED]

[REDACTED]

Do przeglądu [REDACTED]

[REDACTED]

W przeglądzie [REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, że we wszystkich włączonych przeglądach oceniana interwencja była porównywana z komparatorem [REDACTED]

### 6.8.2. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

Autorzy przeglądu [REDACTED], na podstawie włączonych badań, stwierdzili, że stosowanie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeglądu [REDACTED]

Do przeglądu [REDACTED]

Autorzy przeglądu we wnioskach zaznaczyli, że zgromadzone w przeglądzie dane wskazują, [REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy przeglądu [REDACTED]

## 6.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 6.9.1. Charakterystyka badania [REDACTED]

[REDACTED] analizy włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Terapię oceniano przez maksymalnie [REDACTED]

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

W badaniu uczestniczyli [REDACTED]

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

Liczebność populacji była stosunkowo wysoka i wynosiła łącznie w obydwu grupach

[REDACTED]

W obydwu grupach stosowano schemat leczenia złożony z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odsetek osób wykluczonych (ang. *drop-out rate*) z badania [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółową charakterystykę włączonego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**

**Szczegółowa charakterystyka badania** [REDACTED]

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



[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

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





	[REDACTED]
•	[REDACTED]

\*doniesienie konferencyjne

### 6.9.2. Punkty końcowe z badania [REDACTED]

Według *Cochrane Handbook* [32] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2(+).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu, w poniższej tabeli (Tabela 9) oznaczano go jako nieoceniany.

Do analizy włączono sześć publikacji odnoszących się do badania [REDACTED]

[REDACTED] Punkty końcowe są co do ich definicji we wszystkich publikacjach takie same. Różnice pomiędzy nimi dotyczą okresów obserwacji, dla których w poszczególnych publikacjach przedstawione zostały wyniki. Wyniki [REDACTED] przedstawiano jedynie w sytuacji, jeśli nie zostały one zaprezentowane w żadnej spośród pozostałych czterech publikacji, w związku z czym dane z [REDACTED] zostały uwzględnione jedynie w analizie bezpieczeństwa. Z kolei z [REDACTED] wykorzystano jedynie wyniki analizy *post-hoc*, które przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa, w części dotyczącej zaburzeń serca. Pozostałe wyniki pokrywały się z tymi pochodzącymi z publikacji pełnotekstowych.

W publikacjach [REDACTED] w większości oceniano te same punkty końcowe, przy czym czas przeżycia całkowitego analizowany w podgrupach, czas przeżycia wolnego od progresji

choroby oceniany niezależnie, progresja choroby lub zgon (ang. *PFS event*) oraz odpowiedź na leczenie oceniano tylko w części publikacji.

Publikacja [REDACTED] została wykorzystana w niniejszej analizie w celu przeprowadzenia oceny jedynie jakości życia. Przy ocenie uwzględniono m.in. takie czynniki jak ból, obawa przed nawrotem choroby oraz zmęczenie.

Profil bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem oceniono na podstawie publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie punktów końcowych analizowanych na podstawie poszczególnych publikacji (Tabela 9) oraz ich definicje (Tabela 10)<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> nie odnoszono się w nich do publikacji *Swain 2012* oraz *Ciruelos 2013*, gdyż z publikacji tych wykorzystano jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy**

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



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

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

**Tabela 10.**  
**Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]**

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

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

Źródło: opracowanie własne

### 6.9.3. Charakterystyka badania [REDACTED]

W celu wykonania porównania pośredniego schematu PER+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

W badaniu tym porównywano schemat [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Zastosowanie terapii było oceniane w czasie maksymalnie [REDACTED]  
[REDACTED]

W badaniu uczestniczyły [REDACTED]  
[REDACTED]

Kryterium włączenia do badania była też [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Utrata chorych z powodów [REDACTED]  
[REDACTED]



<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>[REDACTED]</li></ul> <p>[REDACTED]</p>



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







## 6.10. Ocena homogeniczności

W celu weryfikacji możliwości wykonania porównania pośredniego w pierwszej kolejności dokonano szczegółowej oceny homogeniczności badań [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 12.  
Ocena homogeniczności badań









\* [Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

## 6.11. Ocena skuteczności – porównanie PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED]

Skuteczność pertuzumabu w schemacie z trastuzumabem i docetakselem względem

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Ponadto na podstawie publikacji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienie odpowiedzi na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. Przykładowo wartość parametru OR w przypadku odpowiedzi obiektywnej na leczenie w ocenie niezależnej u chorych z chorobą mierzalną)

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD obliczono parametr

NNT, który wyniósł [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie progresji choroby), gdy wartość parametru OR jest niższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. Przykładowo wartość parametru OR w przypadku progresji choroby wyniósł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD obliczono parametr NNT, który wyniósł [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia całkowitego jego wartość wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 6.7.

Analiza została przeprowadzona pod względem następujących punktów końcowych:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku dostępności odpowiednich danych przeprowadzono również analizę w wyodrębnionych podgrupach.

Oprócz oceny istotności statystycznej wyniki odnoszące się do najważniejszych punktów końcowych oceniono również pod względem istotności klinicznej oraz siły zastosowanej interwencji.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **6.11.1. Zgony ogółem oraz spowodowane progresją choroby**

Zgony ogółem oraz z powodu progresji choroby zostały ocenione na podstawie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W grupie chorych stosujących schemat

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskane różnice należy uznać za istotne klinicznie a wartości parametrów NNT mogą, w ocenie analityków, świadczyć o dużej sile zastosowanej interwencji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Zgony ogółem oraz spowodowane progresją choroby na podstawie badania [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

### 6.11.2. Czas przeżycia całkowitego

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego analizowano dla pierwszej i drugiej [REDACTED] śródkresowej (odpowiednio na podstawie publikacji [REDACTED] [REDACTED])

Wartość parametru HR dla pierwszej analizy śródkresowej wyniosła [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Dla drugiej analizy śródkresowej wartość parametru HR wyniosła [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**

**Czas przeżycia całkowitego (analiza śródkresowa) na podstawie badania**

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

Źródło: opracowanie własne



W publikacji [REDACTED] przedstawiono ponadto wyniki dotyczące analizy czasu przeżycia całkowitego w podgrupach. Wykazano, że jest on [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.



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

[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

### 6.11.3. Jakość życia związana ze zdrowiem

Ocena jakości życia została przeprowadzona na podstawie danych przedstawionych w publikacji [REDACTED]

Uczestniczki badania wypełniały kwestionariusze każdorazowo na 3 dni przed oceną guza, aż do momentu stwierdzenia progresji choroby ocenianej niezależnie.

Kwestionariusz FACT-B wypełniło początkowo [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Wystąpienie progresji objawów w oparciu o składową TOI-PFB kwestionariusza FACT-B na podstawie badania [REDACTED]**

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

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

[REDACTED]

W publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 16.**

**Zmiana wyniku w skali TOI-PFB w 6 cyklu leczenia względem wartości początkowych na podstawie badania [REDACTED]**

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

[REDACTED]

Na podstawie wyników z publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

W publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Czas do pogorszenia objawów choroby w podskali dla raka piersi (BCS) na podstawie badania [REDACTED]**

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

[REDACTED]

#### 6.11.4. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W wyniku analizy danych z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania [REDACTED]

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

Zródło: opracowanie własne

W publikacji [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Progresja choroby lub zgon (ang. *PFS event*) na podstawie badania [REDACTED]

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

Zródło: opracowanie własne

Analizę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj wcześniej stosowanej chemioterapii. Wykazano, że czas przeżycia wolny od progresji choroby

[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza w grupie chorych leczonych wcześniej chemioterapią na podstawie badania**

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wykazano ponadto, że czas przeżycia wolny od progresji choroby był

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas przeżycia wolny po progresji choroby był również [REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Czas przeżycia wolny od progresji choroby\* - analiza w podgrupach na podstawie badania [REDACTED]**

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





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

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

### 6.11.5. Odpowiedź na leczenie

Analiza statystyczna wykazała, że obiektywna oraz częściowa odpowiedź na leczenie występowała [REDACTED]

[REDACTED]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Odpowiedź na leczenie (ocena niezależna u chorych z mierzalną chorobą) na podstawie badania [REDACTED]

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

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

Zródło: opracowanie własne

## 6.12. Ocena skuteczności – porównanie PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED]

Na podstawie danych z badań [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis założeń tego porównania zamieszczono w rozdziale 6.5.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz.

### 6.12.1. Czas przeżycia całkowitego

Wartość parametru HR dla czasu przeżycia całkowitego w badaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Uzyskany wynik wskazuje na znaczną przewagę schematu [Redacted text]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Czas przeżycia całkowitego – porównanie pośrednie na podstawie badań**

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

### 6.12.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu [Redacted text]

Wartość parametru HR dla [Redacted text]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby - porównanie pośrednie na podstawie badań [Redacted]

[Redacted]		[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]						[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

### 6.13. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność pertuzumabu w schemacie z trastuzumabem i docetakselem względem

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Ponadto na podstawie publikacji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę zgonów ogółem oraz spowodowanych progresją choroby, czasu przeżycia całkowitego (OS), jakości życia chorych związanej ze zdrowiem (HRQoL), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie.

Jakość i wagę danych opublikowanych w publikacjach włączonych do analizy skuteczności stosowania schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

Badanie [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Wagę punktów końcowych, w których oceniano jakość życia oraz czas przeżycia całkowitego oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania na temat skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów ocenianych w ramach analizy skuteczności została oceniona jako wysoka.

W wyniku przeprowadzonej analizy wyników wykazano, że stosowanie w populacji docelowej schematu chemioterapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu ze schematem

[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, wykazano, że stosowanie schematu PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

Stwierdzono ponadto, że zastosowanie schematu [REDACTED]

[REDACTED]

Schemat [REDACTED]

[REDACTED]

**Porównanie PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED]**

Ocenę skuteczności schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

[REDACTED]

Jakość danych badania [REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku porównania pośredniego schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

[REDACTED]

### **Wnioski**

Na podstawie wyników porównania bezpośredniego można zatem wnioskować, że schemat PERT+TRAS+DOC jest [REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie wszystkich wyników zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 25.  
Podsumowanie skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem ██████████

████████	+	████████		████████		████████	████████	+
		████████	████████	████████	████████	████████		
████████								
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
+	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████								
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████



[Redacted]	+	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	+
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	+	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	+	+
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted]	+	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	+
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 26.

Podsumowanie skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem ██████████

██████████	+	████████████████████		████████████████████		██████████	██████████	+
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		
████████████████████								
██████████	+	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████
████████████████████								
██████████	+	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

## 6.14. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo pertuzumabu w schemacie z trastuzumabem i docetakselem

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa, w części dotyczącej zaburzeń serca uwzględniono również wyniki analizy post-hoc przedstawione w [REDACTED]

Według *Cochrane Handbook* [32] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje, zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna), zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W publikacjach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory w dowolnym stopniu nasilenia w czasie maksymalnie 39 miesięcy) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Wartość parametru OR [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD obliczono parametr NNT, który wyniósł [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W [REDACTED] wyniki analizy *post-hoc* przedstawiono w postaci parametrów HR.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 6.7.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Analiza częstości występowania zdarzeń w obrębie poszczególnych kategorii została przedstawiona w poniższych podrozdziałach.

### 6.14.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Łącznie, odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej, [REDACTED]

[REDACTED]

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano [REDACTED]

[REDACTED]

W grupie leczonej schematem PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 27.

Ocena częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla terapii PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

### 6.14.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W wyniku analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w ramach zaburzeń krwi i układu chłonnego wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast w okresie obserwacji trwającym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych oraz uzyskanych na ich podstawie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Ocena częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu

Zaburzenie	Grupa	Liczba pacjentów	N	Zaburzenia krwi		Zaburzenia układu chłonnego		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego
				Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała				
Zaburzenia krwi	Grupa 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 3	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 5	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Grupa 6	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15




[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

### 6.14.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

The table content is completely redacted with black bars.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Ocena częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

#### 6.14.4. Zaburzenia układu nerwowego



Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Ocena częstości występowania zaburzeń układu nerwowego dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	+	-	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

### 6.14.5. Zaburzenia serca

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowo, w [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykazano, że czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia LVSD były:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Ocena częstości występowania zaburzeń związanych z funkcją rozkurczową bądź skurczową serca lub frakcją wyrzutową lewej komory serca dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [redacted]

[redacted]	[redacted]	+	-	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	+	-	
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	



[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



W publikacji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z LVSD na podstawie badania [REDACTED]**

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

Źródło: opracowanie własne

W przypadku zaburzeń serca analizowanych [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Ocena częstości występowania zaburzeń serca dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	-	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	-
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne



#### **6.14.6. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

W ramach kategorii odnoszącej się do zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia [REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Ocena częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	-	[REDACTED]		[REDACTED]		+	+	-
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne



Tabela 35.

Ocena częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit dla terapii PERT+TRAS+DOC w [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	-	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne



Tabela 36.

Ocena częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu

Zaburzenie	Grupa	Leczenie	N	Leczenie 1		Leczenie 2		Leczenie 3	Leczenie 4	Leczenie 5	Leczenie 6
				N	%	N	%				
Zaburzenie 1	Grupa 1	Leczenie 1	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
Zaburzenie 2	Grupa 1	Leczenie 2	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
Zaburzenie 3	Grupa 2	Leczenie 1	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
Zaburzenie 4	Grupa 2	Leczenie 2	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
Zaburzenie 5	Grupa 1	Leczenie 1	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
Zaburzenie 6	Grupa 1	Leczenie 2	10	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%
			10	1	10%	1	10%	1	10%		
			10	1	10%	1	10%	1	10%		

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



  
Źródło: opracowanie własne

### 6.14.9. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Na podstawie wyników badania [REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei znamienne statystycznie częściej w grupie chorych leczonych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Ocena częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



### **6.14.10. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn**

Analiza statystyczna danych z badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Ocena częstości występowania zgonów dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

## 6.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo pertuzumabu w schemacie z trastuzumabem i docetakselem względem [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Jakość danych z publikacji [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wykazała, że w trakcie terapii schematem PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

Znamiennie statystycznie rzadziej [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie uzyskanych wyników można zatem wnioskować [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 39.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania PERT+TRAS+DOC względem ██████████

██████████	██████████	██████████	██████████		██████████		██████████	██████████	██████████
			██████████	██████████	██████████	██████████			
██████████									
██████████	██████████	██████████	██████████					██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

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

—	+	-	+		+		+	-	-
			+	-	+	-	+		
—		■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
	-	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
-	-	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
—									
—	—	■	■	■	■	■	■	■	■

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

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

—	+	-	+		+		+	-	-
			+	-	+	-	+		
—	—	—	■	■	■	■	+	—	—
		+	■	■	■	■	+	—	—
+	—	—	■	■	■	■	+	—	—
		+	■	■	■	■	+	—	—
+	—	—	■	■	■	■	+	—	—
		+	■	■	■	■	+	—	—
+	—	—	■	■	■	■	+	—	—
		+	■	■	■	■	+	—	—



—	+	-	+		+		+	-	-
			+	-	+	-	+		
-	-	-	■	■	■	■	+	-	-
		■	■	■	■	■	+	-	-
-	-	-	■	■	■	■	+	-	-
		■	■	■	■	■	+	-	-
-	-	-	■	■	■	■	+	-	-
		■	■	■	■	■	+	-	-
-	-	-	■	■	■	■	+	-	-
		■	■	■	■	■	+	-	-

—	+	■	■		■		■	■	■
			■	■	■	■	■		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■

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

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

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

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

—	+	■	+		+		+	+	■
			+	+	+	+			
+	+	■	■	■	■	■	+	+	■
+	+	■	■	■	■	■	+	+	■
+	+	■	■	■	■	■	+	+	■
+	+	■	■	■	■	■	+	+	■
+	+	■	■	■	■	■	+	+	■

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



—	+	-	+		+		+	+	-
			+	-	+	-	+		
+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
		-	-	-	+	+	-	+	+
-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
		-	-	-	-	-	+	+	+
		-	-	-	-	-	+	+	+
	+	+	+	+	-	-	+	+	
+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
		-	-	-	-	-	+	+	+
+	+	-	-	-	-	-	+	+	+

—	+	-	+		+		+	-	-
			+	-	+	-	+		
-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	

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

—	+	-	+		+		+	-	-
			+	-	+	-	+		
—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	

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

—	+	-	+		+		+	+	-
			+	-	+	-	+		
-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
		-	+	+	+	+	+	+	+

—	+	—	+		+		+	+	—	
			+	+	+	+				
—	—	—	■	■	■	■	—	—	—	
		—	■	■	■	■	—	—	—	
+	—	—	■	■	■	■	—	—	—	
		—	■	■	■	■	—	—	—	
—	—	—	■	■	■	■	—	—	—	
		—	■	■	■	■	—	—	—	
		—	■	■	■	■	—	—	—	
	—	—	—	■	■	■	■	—	—	—
		—	■	■	■	■	■	—	—	—

Lp. porządkowa	Wzrost	Ciężar ciała	Przebieg choroby		Leczenie przedoperacyjne		Leczenie operacyjne	Leczenie pooperacyjne	Czas przeżycia całkowitego (miesiące)
			Charakterystyka	Stadium	Terapia	Terapia			
1	165	65	Przebieg miejscowy	III	Chemioterapia	Chemioterapia	Operacja	Chemioterapia	18
2	160	60	Przebieg miejscowy	III	Chemioterapia	Chemioterapia	Operacja	Chemioterapia	18
					Chemioterapia	Chemioterapia			
3	165	65	Przebieg miejscowy	III	Chemioterapia	Chemioterapia	Operacja	Chemioterapia	18
					Chemioterapia	Chemioterapia			
					Chemioterapia	Chemioterapia			
					Chemioterapia	Chemioterapia			
4	160	60	Przebieg miejscowy	III	Chemioterapia	Chemioterapia	Operacja	Chemioterapia	18
					Chemioterapia	Chemioterapia			



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

## 6.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa pertuzumabu

Pertuzumab jest lekiem innowacyjnym, w związku z czym, zgodnie z zapisami Wytycznych AOTM, analiza jego profilu bezpieczeństwa powinna zostać poszerzona.

Na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W dokumencie tym wskazano ponadto, że w przypadku stosowania pertuzumabu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym, w celu wykonania uzupełniającej analizy bezpieczeństwa pertuzumabu dokonano ponownej analizy abstraktów wykorzystanych uprzednio do przeprowadzenia selekcji badań do podstawowej części analizy.

Poszukiwano badań pierwotnych dotyczących zastosowania pertuzumabu w monoterapii u chorych z zaawansowanym rakiem piersi. Nie ograniczono badań do populacji chorych z rakiem HER2(+), ponieważ czynnik ten wydaje się mieć drugorzędne znaczenie dla częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

W wyniku przeszukiwania zidentyfikowano jedno otwarte badanie randomizowane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na potrzeby dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano jedynie wyniki dotyczące grupy A, ponieważ dawka zastosowana w grupie B nie jest zgodna z tą zalecaną w ChPL Perjeta®.

Należy podkreślić, że uczestniczki badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych.

**Tabela 40.**  
**Ocena częstości występowania działań niepożądanych pertuzumabu na podstawie [REDACTED]**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

W badaniu [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.****Ocena częstości występowania ciężkich działań niepożądanych pertuzumabu na podstawie [REDACTED]**

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

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Podsumowując, pertuzumab stosowany w monoterapii [REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono ponadto dokument wydany [REDACTED]

[REDACTED]

W dokumencie podano informację na temat ogólnego odsetka chorych z badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym, w analizie dokumentu wydanego przez [REDACTED]

[REDACTED]

U chorych stosujących [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu dotyczącym terapii neoadjuwantowej, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W innym z badań (chorzy z przerzutowym rakiem piersi) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku badań, w których [REDACTED]

[REDACTED]

## 7. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[REDACTED]



- [REDACTED]
- [REDACTED]
  - [REDACTED]

## 8. Wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu składającego się z pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu względem schematu złożonego [REDACTED]

[REDACTED]

Tę część analizy przeprowadzono na podstawie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto wykonano porównanie pośrednie skuteczności schematu składającego się

[REDACTED]

Dodatkowo, na podstawie badania [REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że schemat PERT+TRAS+DOC jest [REDACTED]

Należy podkreślić, że wyniki dotyczące między innymi PFS oraz częstości występowania zgonów ogółem oraz spowodowanych progresją choroby [REDACTED]

W przypadku porównania PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

[REDACTED] Znajduje to potwierdzenie w najnowszych wytycznych klinicznych opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu raka piersi: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z roku 2013 oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z roku 2012 [52, 24].

Objęcie pertuzumabu finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego skierowanego do właściwie zdefiniowanej populacji docelowej wydaje się zatem być jedynie kwestią czasu. Decyzja ta jest wyjątkowo mocno uzasadniona dowodami klinicznymi i nie powinna w żadnym stopniu budzić czyichkolwiek wątpliwości.

## 9. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

## 10. Załączniki

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

Tabela 42

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem w populacji docelowej



Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 16.05.2013 r.

## 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

**Tabela 43.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak (Rozdział 3.), ponadto w dokumencie <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> [26]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak (Rozdział 3.3.)
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak (Rozdział 4, 5), ponadto w dokumencie <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> [26]
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>o metodyki badań</li> </ul>	Tak (Rozdział 6.)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (Rozdział 6.3.3.)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (Rozdział 6.11. do 6.15.)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (Rozdział 6.4.3., 6.5.3)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (Rozdział 10.3. i 10.4.)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji	Tak (Rozdział 6.3.3., 6.4.3., 6.5.3 10.8.)

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak (Rozdział 6.9.1., 6.9.3.)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (Rozdział 6.13., Rozdział 6.15) dodatkowo wszystkie analizowane parametry przedstawiono w tabelach w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności i bezpieczeństwa
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (Rozdział 6.16)

Źródło: opracowanie własne

## 10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 10.3.1. Etap I i II

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2013 r.

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

■		
■		

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2013 r.

### 10.3.2. Etap III

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

■		
■		
■		
■		
■		
■		



■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2013 r.

**Tabela 47.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2013 r.

## 10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 48.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1

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

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa;

\*\*wyszukiwanie przeprowadzone na potrzeby etapu III

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 28.06.2013 r.



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









---

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









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









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

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

## 10.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 49.**  
**Kryteria Cooka**

Kryteria Cooka	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 50.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 51.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 52.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

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

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.





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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 55.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

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

Źródło: opracowanie własne



## 10.9. Opis działań niepożądanych na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO) 20

Tabela 2. Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej ..... 21

[Redacted text block] ..... 24

Tabela 4. Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych ..... 29

---

Tabela 5. Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi.....	33
Tabela 6. Podsumowanie działań niepożądanych z rejestracyjnego badania CLEOPATRA na podstawie <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego Perjeta®</i> .....	44
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	73
Tabela 8. Szczegółowa charakterystyka badania [REDACTED] .....	79
Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy .....	88
Tabela 10. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED] .....	90
Tabela 11. Szczegółowa charakterystyka badania [REDACTED] .....	93
Tabela 12. Ocena homogeniczności badań [REDACTED] .....	101
Tabela 13. Czas przeżycia całkowitego (analiza śródkresowa) na podstawie badania [REDACTED] .....	111
Tabela 14. Czas przeżycia całkowitego - analiza w podgrupach na podstawie badania [REDACTED] .....	113
Tabela 15. Wystąpienie progresji objawów w oparciu o składową TOI-PFB kwestionariusza FACT-B na podstawie badania [REDACTED] .....	114
Tabela 16. Zmiana wyniku w skali TOI-PFB w 6 cyklu leczenia względem wartości początkowych na podstawie badania [REDACTED] .....	115



---

Tabela 17. Czas do pogorszenia objawów choroby w podskali dla raka piersi (BCS) na podstawie badania [REDACTED] .....	116
Tabela 18. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania [REDACTED] .....	117
Tabela 19. Progresja choroby lub zgon (ang. <i>PFS event</i> ) na podstawie badania [REDACTED] .....	117
Tabela 20. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza w grupie chorych leczonych wcześniej chemioterapią na podstawie badania [REDACTED] .....	118
Tabela 21. Czas przeżycia wolny od progresji choroby* - analiza w podgrupach na podstawie badania [REDACTED] .....	119
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie (ocena niezależna u chorych z mierzalną chorobą) na podstawie badania [REDACTED] .....	121
Tabela 23. Czas przeżycia całkowitego – porównanie pośrednie na podstawie badań [REDACTED] .....	123
Tabela 24. Czas przeżycia wolny od progresji choroby - porównanie pośrednie na podstawie badań [REDACTED] .....	124
Tabela 25. Podsumowanie skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED] .....	129
Tabela 26. Podsumowanie skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED] .....	136
Tabela 27. Ocena częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla terapii PERT+TRAS+DOC [REDACTED] .....	140

---

Tabela 28. Ocena częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	142
Tabela 29. Ocena częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	145
Tabela 30. Ocena częstości występowania zaburzeń układu nerwowego dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	147
Tabela 31. Ocena częstości występowania zaburzeń związanych z funkcją rozkurczową bądź skurczową serca lub frakcją wyrzutową lewej komory serca dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	150
Tabela 32. Ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z LVSD na podstawie badania [REDACTED] .....	153
Tabela 33. Ocena częstości występowania zaburzeń serca dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	154
Tabela 34. Ocena częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	160
Tabela 35. Ocena częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit dla terapii PERT+TRAS+DOC w [REDACTED] [REDACTED] .....	162

---

Tabela 36. Ocena częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	165
Tabela 37. Ocena częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	168
Tabela 38. Ocena częstości występowania zgonów dla terapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] .....	171
Tabela 39. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED] .....	175
Tabela 40. Ocena częstości występowania działań niepożądanych pertuzumabu na podstawie [REDACTED] .....	200
Tabela 41. Ocena częstości występowania ciężkich działań niepożądanych pertuzumabu na podstawie [REDACTED] .....	201
Tabela 42 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem w populacji docelowej .....	215
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i> .....	216
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	218
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	218
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	218

---

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	219
Tabela 48. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	220
Tabela 49. Kryteria Cooka .....	236
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	237
Tabela 51. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	237
Tabela 52. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	238
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	239
Tabela 54. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	240
Tabela 55. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap .....	241

## 12. Spis rysunków

---

.....	24
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....	54
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	64
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap .....	70

## 13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009.
2. Alberta Health Services (AHS). *Clinical Practice Guideline BR-001 2009. Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer*, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf> (data dostępu: 21.11.2012 r.).
3. Barron J., Cziraky M., Weisman T. i in. and David G. Hicksas Weisman and David G. Hicks, *HER2 Testing and Subsequent Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in a Managed Care Environment*, *The Oncologist* 2009, 14:760-768
4. Brankoviæ-Magiæ M., Nikoliæ-Vukosavljeviæ D., Neoekoviæ-Konstantinoviæ Z., i in., *Estrogen and progesterone receptor content in bilateral breast cancer*, *Pathol Res Pract* 1995;191: 16-24.
5. Butters D.J., Gheri D., Wilcken N., i in., *Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer (Review)*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4
6. Caldarella A., Buzzoni C., Crocetti E., i in., *Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups*, *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Dec 27
7. Cardoso F., Castiglione M., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20 Suppl 4:15–18
8. [REDACTED].
9. [REDACTED].
10. [REDACTED].
11. [REDACTED].

- 
12. Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta®, [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 dostępu: 16.05.2013 r.).
13. [REDACTED]
14. [REDACTED].
15. [REDACTED].
16. Citri A., Skaria K.B., Yarden Y., *The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3*, Exp Cell Res. 2003 Mar 10;284(1):54-65.
17. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. *Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group.* J Natl Cancer Inst. 1996; 88:365-71.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.* Lancet. 1996; 347:1713-27.
19. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
20. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., i in., *Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer.* Clin Oncol. 2008; (26):4891–4898
21. Dębska S., Potemski P., *Kontynuowanie leczenia trastuzumabem po progresji u chorych na raka piersi - argumenty za i przeciw*, Onkologia w Praktyce Klinicznej/tom 5 nr 5 - 2009
22. Easton D.F., Ford D., Bishop D.T., *Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers.* Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1995; 56:265-71.
23. eChirurgia.pl. [http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy\\_przerzuty\\_raka\\_sutka.htm](http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm) *Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi)*; (data dostępu: 11.2.2010)

- 
24. European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guideline. *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii11.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii11.full.pdf+html) (data dostępu: 21.11.2012 r.).
25. Fountzilias G., Dafni U., Dimopoulos M.A., *A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer*, Breast Cancer Res Treat (2009) 115:87–99
26. ██████████ Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+); Analiza problemu decyzyjnego; Warszawa, 2013 r.
27. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., i in., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011; 22(8):1736–1747).
28. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490.
29. Hamberg P, Bos M.M.E.M, Braun H.J.J., *Randomized Phase II Study Comparing Efficacy and Safety of Combination-Therapy Trastuzumab and Docetaxel vs. Sequential Therapy of Trastuzumab Followed by Docetaxel Alone at Progression As First-Line Chemotherapy in Patients with HER2 Metastatic Breast Cancer: HERTAX Trial*, Clinical Breast Cancer, Vol. 11, No. 2, 103-13
30. Helzlsouer KJ, Harris EL, Parshad R i in. *DNA repair proficiency: potential susceptibility factor for breast cancer*. J Natl Cancer Inst. 1996; 88:754-5.
31. Helzlsouer KJ, Harris EL, Parshad R i in. *Familial clustering of breast cancer: possible interaction between DNA repair proficiency and radiation exposure in the development of breast cancer*. Int J Cancer. 1995; 64:14-7;



- 
32. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
  33. Huang X., Gao L., Wang S., i in., *Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-1 receptor in breast cancer cells resistant to Herceptin*, *Cancer Res.* 2010 Feb 1;70(3):1204-14
  34. Inoue K., Nakagami K., Mizutani M., i.in., *Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group*, *Breast Cancer Res Treat* (2010) 119:127–136
  35. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
  36. Jassem J., Krzakowski M., *Rak piersi*, *Onkologia w praktyce klinicznej*, Gdańsk 2011.
  37. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T., *Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, *Przewodnik Lekarza*, 2010 (6): 47-53.
  38. Jeziorski A., Najczęstsze nowotwory – objawy, rozpoznanie, leczenie.
  39. *Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*; załącznik nr 1 do zarządzenia nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2012 r.
  40. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., i in., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*, *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3271-7
  41. Klasyfikacja anatomo-terapeutyczno-chemiczna  
<http://pharmindex.pl/index.php/page,Atc.AtcList> (data dostępu: 06.12.2012 r.).
  42. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący liczby, współczynników surowych, wskaźników struktury, współczynników standaryzowanych zachorowań w podziale na kody rozpoznawcze wg ICD 10 dla wybranego roku i płci w roku 2010.*

- 
43. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący liczby, współczynników surowych, wskaźników struktury, współczynników standaryzowanych zgonów w podziale na kody rozpoznai wg ICD 10 dla wybranego roku i płci w roku 2010.*
44. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący współczynników surowych dla zachorowań w podziale na rozpoznania oraz grupy wiekowe w roku 2010.*
45. Krasińska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna onkologia.* 2002; 6(5): 279–287)
46. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011
47. Krzemieniecki K., *Rak piersi*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2157-2161.
48. Lee-Hoefflich, S.T., Crocker L., Yao E., i in., *A Central Role for HER3 in HER2-Amplified Breast Cancer: Implications for Targeted Therapy*, *Cancer Res* 2008; 68:5878-5887.
49. Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M., i in., *Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study*, *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006
50. Montemurro F., Donadio M., Clavarezza M., i in., *Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy.* *Oncologist.* 2006 Apr;11(4):318-24.
51. Nanda K, Bastion LA, Schulz K. *Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer.* *Am J Obstet Gynecolo* 2002;186: 325-34.
52. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer version 3.2013*, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (data dostępu: 16.05.2013 r.).

53. National Horizon Scanning Centre, *Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for metastatic HER2-positive breast cancer – first line*, NHS 2010.
54. Niwińska A., Litwiniuk M., *Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi*. Współczesna onkologia. 2007; 11(2):82–88).
55. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*
56. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy*, *Współczesna Onkologia* 2005, 9(9).
57. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011).
58. *Rak piersi*, red. nauk. J. Kornafela, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011.
59. *Rak piersi*. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, red. Jassem J., Krzakowski M., Gdańsk 2009.
60. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L., *Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer*, *J Clin Oncol* 24:2786-2792
61. Ross J.S., Fletcher J.A., *The HER2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, *Stem Cells*. 1998; (16):413–428).
62. *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.*
63. Sendur M.A.N., Aksoy S., Attundag K., *Pertuzumab in HER2-positive breast cancer*, *Curr Med Res Opin*. 2012 Oct; 28(10): 1709-16

64. Shah S.S., Ketterling R.P., Goetz M.P., i in., *Impact of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations on HER2 interpretation in breast cancer*, Human pathology. 2010; 41(1):103–106
65. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2107-2112.
66. Szacikowska E., Kozłowski W., *Rola receptorów HER i heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*, Współczesna Onkologia 2002, 6(5).
67. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny*, Współczesna onkologia. 2007; 11(4):167–174).
68. Tzahar E., Waterman H., Chen X., i in., *A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor*, Mol Cell Biol. 1996 Oct;16(10):5276-87.
69. Verma S. i in., *Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*, The New England journal of medicine 2012; Nov 8; 367(19): 1783-91.
70. Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S., i in., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse*, J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1684-91
71. Walsh T., King M.C., *Ten genes for inherited breast cancer*, Cancer Cell, 2007, 11:103-107.
72. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., i in., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 25(1):118–145
73. World Health Organization, *Guidelines for management of breast cancer*, <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf> (data dostępu 21.11.2012 r.).

### **Badania włączone do analizy – I i II etap**

74. [REDACTED]  
[REDACTED]
75. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
76. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
77. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
78. [REDACTED]  
[REDACTED]
79. [REDACTED]  
[REDACTED]
80. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
81. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
82. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

83. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

84. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

85. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Badania wykluczone z analizy – I i II etap

86. [REDACTED]  
[REDACTED]

87. [REDACTED]  
[REDACTED]

88. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

89. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

90. [REDACTED]  
[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
91. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
92. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
93. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
94. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
95. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
96. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
97. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
98. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
99. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- 
100. [REDACTED]  
[REDACTED]
101. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
102. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
103. [REDACTED]  
[REDACTED]
104. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
105. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
106. [REDACTED]  
[REDACTED]
107. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
108. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
109. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



110. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

111. [REDACTED]  
[REDACTED]

112. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

113. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

114. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Badania włączone do analizy – III etap (porównanie pośrednie)**

115. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

116. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

117. [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

118. [REDACTED]  
[REDACTED]

**Badania wykluczone z analizy – III etap (porównanie pośrednie)**

119. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]