





***Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym***



***– uzupełnienie analizy klinicznej***



Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

Kraków 2014

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY.....</b>	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>3. STRESZCZENIE.....</b>	<b>9</b>
<b>4. METODYKA.....</b>	<b>13</b>
<b>5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ.....</b>	<b>17</b>
<b>6. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH: TRASTUZUMAB S.C. ....</b>	<b>20</b>
<b>7. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH: TRASTUZUMAB S.C. ....</b>	<b>22</b>
<b>7.1. Badania włączone .....</b>	<b>22</b>
7.1.1. Metodyka i wiarygodność .....	23
7.1.2. Kryteria włączenia i charakterystyka prób.....	26
7.1.3. Charakterystyka interwencji.....	33
7.1.4. Oceniane punkty końcowe .....	38
7.1.5. Wnioski z oceny heterogeniczności.....	47
<b>7.2. Skuteczność kliniczna .....</b>	<b>49</b>
7.2.1. Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (pCR).....	49
7.2.2. Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (total pCR) .....	51
7.2.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	52
7.2.4. Całkowita odpowiedź kliniczna (CR) .....	54
7.2.5. Brak progresji choroby (choroba co najmniej stabilna) .....	55
7.2.6. Progresja choroby (PD) .....	56
<b>7.3. Bezpieczeństwo.....</b>	<b>57</b>
7.3.1. Zgony.....	57
7.3.2. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	58
7.3.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze .....	60
7.3.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	61
7.3.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania .....	63
7.3.6. Zaburzenia układu nerwowego .....	64
7.3.7. Zaburzenia kardiologiczne .....	65
7.3.8. Zaburzenia naczyniowe .....	68
7.3.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	69
7.3.10. Zaburzenia żołądka i jelit.....	70
7.3.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej .....	72

7.3.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	73
7.3.13. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.....	74
7.3.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	75
7.3.15. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.....	77
7.3.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.....	78
7.3.17. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone.....	79
7.3.18. Zaburzenia psychiczne.....	79
<b>8. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>	<b>80</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>85</b>
<b>10. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....</b>	<b>87</b>
<b>11. DYSKUSJA.....</b>	<b>92</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>98</b>
12.1. Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej.....	98
12.2. Badania włączone do przeglądu badań wtórnych.....	100
<b>15. ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>103</b>
15.1. Strategie wyszukiwania.....	103
15.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	105
15.3. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej.....	106
15.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu.....	108
15.4.1. Opis skali wykorzystanej do oceny jakości badań.....	108
15.4.2. Wyniki oceny wiarygodności w skali Jadad.....	109
15.4.3. Informacje o utracie pacjentów z badań.....	110
15.5. Formularze ekstrakcji danych.....	112

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.


Opracowanie powstało jako uzupełnienie pierwotnie przedstawionej analizy, z wykorzystaniem wybranych danych:

Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 13 listopada 2013 r.

Z powyższej analizy do niniejszego opracowania zaczerpnięto:

Data zakończenia analizy: 9 kwietnia 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp z o.o.  
ul. Płk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>ABC SG</b>	<i>Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group</i>
<b>ACOSOG</b>	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą, tu: zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. <i>area under curve</i> )
<b>BCS</b>	Operacja oszczędzająca pierś (ang. <i>breast-conserving surgery</i> )
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>b.i.d.</b>	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
<b>CAP</b>	Kapecytabina
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CMF</b>	Cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracil
<b>cPR</b>	Całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>complete pathologic response</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response; complete remission</i> )
<b>CRB</b>	Karboplatyna
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CTC</b>	<i>Common Toxicity Criteria</i>
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTEP</b>	<i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>CTX</b>	Cyklofosfamid
<b>dc</b>	Decylitr
<b>df</b>	Liczba stopni swobody (ang. <i>degrees of freedom</i> )
<b>DFS</b>	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
<b>DOX</b>	Doksorubicyna
<b>DP</b>	Progresja choroby (ang. <i>disease progression</i> )
<b>DXL</b>	Docetaksel
<b>EBCC</b>	<i>European Breast Cancer Conferences</i>
<b>EC</b>	Epirubicyna, cyklofosfamid
<b>ECC</b>	<i>European Cancer Cluster</i>
<b>ECCO</b>	<i>European Cancer Organisation</i>
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ED</b>	Epirubicyna, docetaksel
<b>EDC</b>	Epirubicyna, docetaksel, kapecytabina
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPI</b>	Epirubicyna
<b>ER</b>	Receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>US Food and Drug Administration</i> )
<b>FEC</b>	Fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>HTA</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych
<b>HTH</b>	Hormonoterapia
<b>FU</b>	Fluorouracyl
<b>g</b>	Gram
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>GRADE</b>	System służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HannaH</b>	enHANced treatment with NeoAdjuvant Herceptin (akronim nazwy badania)
<b>HER2</b>	Ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2 (ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> )
<b>i.v.</b>	W podaniu dożylnym (ang. <i>intravenous</i> )
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
<b>IHC</b>	Metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i> )
<b>ITT</b>	Zgodnie z zamiarem leczenia, tj. wynikami randomizacji (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>M</b>	W klasyfikacji TNM – występowanie przerzutów odległych (ang. <i>metastases</i> )
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MDACC</b>	<i>M.D. Anderson Cancer Center</i>
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MeSH</b>	System metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce (ang. <i>Medical Subject Headings</i> )
<b>m<sup>2</sup></b>	Metr kwadratowy
<b>MRI</b>	Magnetyczny rezonans jądrowy (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MUGA</b>	Wentrykulografia radioizotopowa (ang. <i>Multi Gated Acquisition Scan</i> )
<b>μl</b>	Mikrolitr
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczba pacjentów w badaniu lub grupie
<b>N (0-3)</b>	W klasyfikacji TNM – stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. <i>nodules</i> )
<b>n.d.</b>	nie dotyczy/nie do oszacowania
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>

<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNT</b>	<i>Number needed-to-treat</i>
<b>NOAH</b>	<i>Neo-Adjuvant Herceptin (akronim badania)</i>
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>pCR</b>	Pełna całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathologic complete response</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. <i>disease progression</i> )
<b>PFS</b>	Czas wolny od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PgR</b>	Receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptor</i> )
<b>PICOS</b>	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> )
<b>PHdRC</b>	<i>Programme Hospitalier de Recherche Clinique</i>
<b>p.o.</b>	Doustnie (łac. <i>Per os</i> )
<b>PP</b>	Zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>pts</b>	Pacjenci/pacjentki
<b>PXL</b>	Paklitaxel
<b>QUOROM</b>	<i>The Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka/bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
<b>RTH</b>	Radioterapia
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>SABCS</b>	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
<b>s.c.</b>	W podaniu podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby/choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>st.</b>	Stopień/stopnia
<b>T</b>	W klasyfikacji TNM – wielkość guza pierwotnego (ang. <i>tumour</i> )
<b>TNBC</b>	Rak piersi potrójnie ujemny (ang. <i>triple negative breast cancer</i> )
<b>TRAS</b>	Trastuzumab
<b>TTP</b>	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
<b>TTR</b>	Czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. <i>time to response</i> )
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>VRB</b>	Winorelbina
<b>vs</b>	<i>Versus</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

### 3. STRESZCZENIE

#### CEL I METODYKA

Niniejsze opracowanie stanowi uzupełnienie analizy klinicznej pierwotnie przedstawionej przez wnioskodawcę. W ramach uzupełnienia przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania trastuzumabu s.c.

Ocena przeprowadzono względem dwóch komparatorów: (1) trastuzumabu i.v

(komparator główny – standard leczenia) oraz (2) leczenia bez trastuzumabu, tj. samą chemioterapią.

Dla każdego porównania przeprowadzono systematyczny przegląd badań z randomizacją, ponadto przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych.

#### WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

##### Trastuzumab s.c.

Na podstawie pierwotnie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją porównujące w leczeniu chorych na wczesnego i miejscowo-zaawansowanego raka piersi HER2 „dodatniego”: HannaH. Wyniki badania HannaH zostały poddane analizie w pierwotnie przedstawionym przeglądzie systematycznym.

##### Skuteczność

W pierwotnie przedstawionej analizie klinicznej wykazano, że terapia TRAS s.c. jest na podstawie analizy odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby i czasu do odpowiedzi na leczenie.

W badaniu HannaH wykazano Różnica wyników dla całkowitej patologicznej odpowiedzi (brak komórek raka inwazyjnego w piersi) na leczenie (ocenianej na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) w populacji PP wyniosła

Podobne wyniki uzyskano dla pełnej całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (brak komórek raka inwazyjnego w piersi i węzłach pachowych; ocenianej na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii). Różnica pomiędzy TRAS s.c. a TRAS i.v. wyniosła

##### Bezpieczeństwo

Przeprowadzona na podstawie badania HannaH analiza bezpieczeństwa wykazała

[Redacted text block]

liczbę chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane, ogólną liczbę zdarzeń/działań niepożądanych, stopień nasilenia i rodzaj zdarzeń/działań niepożądanych oraz mając na uwadze zaistniałe rozbieżności i informacje z dokumentu EMA można przypuszczać, [Redacted]

Na podstawie dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa wnioskowano, że biorąc pod uwagę [Redacted]

### Trastuzumab s.c.

Nie odnaleziono badań z randomizacją bezpośrednio porównujących leczenie trastuzumabem w podaniu podskórnym [Redacted]

[Redacted text block]

Zidentyfikowano 5 RCT porównujących [Redacted] w analizowanym wskazaniu (ABCSG-24, H2269s, MDACC, NOAH i REMAGUS 02), w których łącznie leczono 520 pacjentek z HER2 „dodatnim” rakiem piersi (261 w grupach z [Redacted] i 259 – [Redacted]). Okres obserwacji w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych skuteczności (całkowita odpowiedź patologiczna - pCR, pełna pCR, obiektywna odpowiedź na leczenie - ORR, całkowita odpowiedź kliniczna - CR, brak progresji – tj. choroba co najmniej stabilna, progresja choroby - PD)

[Redacted] który był zróżnicowany, odpowiednio do schematu stosowanej CTH.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności wykazała, że [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Skuteczność

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**OPUBLIKOWANE BADANIA WTÓRNE**

[Redacted text block]

Zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych, porównujących stosowanie [Redacted], opublikowanych w latach 2010 – 12.2013: *Dent 2013*, *Moja 2012 (Cochrane Review)*, *Petrelli 2011*, *Valachis 2011* i *Chang 2010*. Zestawienie badań pierwotnych,

włączonych do wymienionych prac potwierdziło kompletność wyszukiwania własnego.

[Redacted text block]

Przytoczone wnioski zostały wyprowadzone na podstawie badań, w których stosowano trastuzumab i.v., niemniej zakresu przeglądów ani

wniosków nie ograniczono do określonej drogi podania trastuzumabu.

## WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4. METODYKA

Niniejsze opracowanie stanowi uzupełnienie analizy klinicznej pierwotnie przedstawionej przez wnioskodawcę [1]. W ramach uzupełnienia przeprowadzono

Uzupełnienie zostało opracowane zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM dla analiz efektywności klinicznej [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3].

### Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej (uzupełnienia)

Prezentowana analiza kliniczna (uzupełnienie) została poprzedzona uzupełnioną analizą problemu decyzyjnego, która została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

Analiza obejmuje następujące elementy:

#### 1. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

#### 2. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

#### 3. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

#### 4. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

#### 5. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności.

#### 6. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

#### 7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].

#### 8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

### Wyszukiwanie

Strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, *EMBASE* (*embase.com*) i *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*). Przeszukano również rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrial.gov>), strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii oraz listy referencyjne odnalezionych badań wtórnych.

Z uwagi na odnalezienie w ramach wyszukiwania wstępnego wysokiej jakości przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration – Moja 2012* [9], [redacted] u chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi, wyszukiwanie własne przeprowadzono jako aktualizację wspomnianego przeglądu. Wyszukiwanie w przeglądzie *Moja 2012* obejmowało badania opublikowane od 1996 (rok publikacji pierwszych danych dotyczących skuteczności trastuzumabu) do końca 2009 roku włącznie (niektóre bazy – do lutego 2010). W związku z tym, na potrzeby przeglądu własnego, badań opublikowanych do 2009 roku włącznie poszukiwano wśród publikacji włączonych do przeglądu systematycznego *Moja 2012*, a dla okresu 2010-12.2013 przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające - *de novo*.

Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku 15.1.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo, poprzez wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie selekcję pełnych tekstów publikacji, w oparciu o predefiniowane kryteria (patrz rozdz. 5). Selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [redacted], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w załączniku, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

### **Ekstrakcja danych**

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych do przeglądu systematycznego zostało wykonane przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

### **Ocena wiarygodności**

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania z randomizacją (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [8]. Wzór zastosowanej skali zamieszczono w załączniku.

Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7], w przypadku realizacji porównań bezpośrednich (tj. opartych na badaniach *head-to-head*). Rekomendacja GRADE nie daje podstaw do oceny jakości wniosków wyprowadzonych z porównań pośrednich.

### **Analiza statystyczna**

[Redacted text block]

### **Metaanaliza statystyczna**

[Redacted text block]

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

## 5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

### Przegląd badań pierwotnych

Pierwotne kryteria włączenia do uzupełniającego przeglądu systematycznego badań pierwotnych były następujące:

- **Populacja (P):** chorzy (chore)<sup>1</sup> na raka piersi HER2 "dodatniego" [REDACTED]
- **Interwencja (I):** trastuzumab w podaniu podskórnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml, [REDACTED];
- **Komparatory (C):**
  - Komparator główny: trastuzumab w podaniu dożylnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) w schemacie z chemioterapią (taką samą jak w ramieniu ocenianej interwencji), w jednym z dwóch schematów dawkowania –cotygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg), [REDACTED]
  - Komparator dodatkowy: sama chemioterapia [REDACTED] (bez trastuzumabu), taka sama jak w ramieniu ocenianej interwencji [REDACTED]
- **Punkty końcowe (O):**
  - przeżycie całkowite (OS),
  - przeżycie wolne od choroby (EFS/DFS),
  - przeżycie bez progresji (PFS),
  - całkowita odpowiedź patologiczna (cPR),
  - pełna całkowita odpowiedź patologiczna (total pCR),
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
  - całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
  - brak progresji choroby (co najmniej choroba stabilna),
  - progresja choroby (PD),
  - zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane).
- **Typ badania (S):** pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT).

<sup>1</sup> Z uwagi na sporadyczne występowanie raka piersi u mężczyzn, w niniejszej analizie używano w opisach rodzaju żeńskiego (pacjentki, chore), również w odniesieniu do badań, których charakterystyka włączenia nie wykluczała jednoznacznie udziału w badaniu mężczyzn z rozpoznaniem raka piersi

- **Inne:** badania opublikowane, w języku angielskim, polskim, francuskim lub niemieckim.

#### Kryteria wykluczenia:

- niewłaściwa populacja: rak piersi uogólniony (przerzuty do narządów odległych), rak piersi HER2 „ujemny”;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- niewłaściwa metodyka: inna niż randomizacja metoda alokacji do grup ocenianej interwencji i komparatora;

- inne: dostępne jedynie abstrakty/ postery konferencyjne.

[Redacted text block]

- **Populacja (P):** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **Interwencja (I):** [Redacted text block]
- **Komparator (C):** [Redacted text block]
- **Punkty końcowe (O):** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **Typ badania (S):** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **Inne:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;

### Kryteria wykluczenia:

- niewłaściwa populacja: jak w wyszukiwaniu pierwotnym;

[Redacted text]

[Redacted text]

- niewłaściwa metodyka: jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- inne: jak w wyszukiwaniu pierwotnym.

### Przegląd badań wtórnych

Pierwotne kryteria włączenia do przeglądu badań wtórnych były następujące:

- **Populacja (P):** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **Interwencja (I):** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **Komparatory (C):** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **Punkty końcowe (O):** wszystkie raportowane;
- **Typ badania (S):** przegląd systematyczny;
- **Inne:** badania opublikowane w okresie 2010-12.2013, w języku angielskim lub polskim.

W związku z nieodnalezieniem opracowań wtórnych spełniających powyższe kryteria (patrz: rozdz. 8) w niniejszej analizie przedstawiono przegląd badań porównujących

[Redacted text]



[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

## 7. WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH: TRASTUZUMAB S.C.

### 7.1. Badania włączone

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano interwencję  
HannaH (publikacja *Ismael 2012*) [11].

Zidentyfikowano 5 RCT (7 publikacji) porównujących  
w analizowanym wskazaniu: ABCSG-24 (*Steger 2013*) [13], H2269s (*Chang 2010*) [15], MDACC  
(*Buzdar 2007, Buzdar 2005*) [17, 18], NOAH (*Gianni 2010, Semiglazov 2011*) [19, 20]  
i REMAGUS 02 (*Pierga 2010*) [22].

W kolejnych podrozdziałach dokonano szczegółowego porównania badania HannaH do 5 badań  
porównujących pod względem metodyki (rozdz. 7.1.1), populacji (rozdz. 7.1.2), interwencji (rozdz. 7.1.3) i definicji punktów końcowych (rozdz. 7.1.4).

### 7.1.1. Metodyka i wiarygodność

Odnalezione badania z randomizacją stanowiły w większości próby wielośrodkowe (poza badaniem MDACC). Badania HannaH i NOAH przeprowadzono międzynarodowo, a pozostałe w obrębie pojedynczych krajów europejskich (Austria, Francja) lub USA.

Badania *HannaH* oraz ABCSG-24, MDACC, NOAH i REMAGUS 02 cechują się zblizoną wiarygodnością zastosowanych schematów badawczych, wyrażoną wynikiem w skali Jadad (3/5), ze względu na prawidłowo przeprowadzoną randomizację (randomizacja ze stratyfikacją lub dynamiczna), brak podwójnego zaślepienia (procedura zaślepienia pacjentów zwykle nie jest stosowana w próbach onkologicznych) i uwzględnienie informacji o pacjentach utraconych z badania. W dwóch badaniach (ABCSG-24 i REMAGUS 02) przeprowadzono częściowo zaślepioną ocenę niektórych punktów końcowych (odpowiedzi patologicznych), co zwiększa wiarygodność ich wyników. Badanie H2269s otrzymało niższą ocenę jakości (2/5) ze względu na brak opisu metody randomizacji. Wszystkie badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

Wszystkie badania włączone do analizy są poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją, wobec czego zostały sklasyfikowane na poziomie IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg wytycznych AOTM [2].

Badanie *HannaH* zostało przeprowadzone w celu wykazania co najmniej jednakowej skuteczności interwencji ██████████ (non-inferiority)<sup>4</sup>, a badania porównujące ██████████ – w celu wykazania przewagi (superiority) interwencji ██████████, z wyjątkiem badania REMAGUS 02, w ramach którego nie zaplanowano porównań międzygrupowych ze względu na deklarowaną niewystarczającą moc statystyczną.

W badaniu *HannaH* podstawową analizą była analiza *per-protocol*, odpowiednio do testowanej hipotezy *non-inferiority* [10]. W pozostałych badaniach przeprowadzono analizę zgodnie z regułą ITT w odniesieniu do większości lub części ocenianych punktów końcowych.

Szczegółowe zestawienie elementów metodyki badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>4</sup> Szczegółowe omówienie metodyki testowania hipotez w badaniu *HannaH* przedstawiono w pierwotnej analizie klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę [1]

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka metodyki i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy;**

Parametr	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
Ocena w skali Jadad	3/5	3/5	2/5	3/5	3/5	3/5
Podtyp wg AOTM	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
Liczba ośrodków	102 (międzynarodowe)	26 (Austria)*	4 (USA)*	1 (USA)	27 (międzynarodowe)	4 (Francja)
Randomizacja	Blokowa, ze stratyfikacją (centralny system IVRS)	Ze stratyfikacją, dwustopniowa**, komputerowa	Randomizacja; nie opisano metody	Blokowa, ze stratyfikacją	Dynamiczna (minimalizacja)	Ze stratyfikacją
Ukrycie kodu randomizacji	Tak	b.d.	b.d.	b.d.	Tak (randomizacja centralna)	b.d.
Zaślepienie	Nie	Pojedyncze (ocena patologiczna)	Nie	Nie	Nie	Pojedyncze (ocena patologiczna)
Hipoteza †	Non-inferiority	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority	Brak††
Analiza ITT	Nie†††	Tak	Tak/nie†	Tak	Tak/nie††	Tak/nie†††
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak	Tak	Tak	Tak <sup>‡</sup>	Tak	Tak
Identyfikator	NCT00950300, BO22227	NCT00309556, Ro 09-1978	NCT00068341	-	ISRCTN86043495, MO16432	ISRCTN10059974
Publikacje, in. źródła °	[11, 12]	[13, 14]	[15, 16]	[17, 18]	[19, 20, 21]	[22, 23]
Źródła finansowania	Hoffmann - La Roche	ABCSG, Amgen, Roche, Sanofi-Aventis, EBEWE	NCI, Aventis, Genentech	Genentech, Pfizer, Bristol Myers Squibb	La Roche	PHdRC, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis

† Dotyczy pierwszorzędnego/pierwszorzędnymi punktów końcowych badania, a jeżeli nie określono – przyjęte podejście statystyczne w analizie wyników skuteczności;  
 \* Informacja z rejestru [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov); \*\* Pierwsza randomizacja do 2 różnych ramion CTH (z i bez kapecytabiny), druga – wyłącznie w grupie chorych na raka HER2 „dodatniego” (TRAS vs brak TRAS); †† W badaniu nie przeprowadzono porównań, ze względu na przewidywany brak możliwości uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej, skuteczność ocenianych interwencji (w każdym z ramion badania) oceniano względem założonych minimalnych odsetków pCR, których osiągnięcie w momencie analizy *interim* było warunkiem kontynuacji badania; ††† Zgodnie z zasadami testowania hipotez typu *non-inferiority* [10] analizę dla I-rzędowych punktów końcowych przeprowadzono wg reguły *per-protocol*, a regułę ITT zastosowano w ramach analizy wrażliwości; ‡ Zachowana nie dla wszystkich punktów końcowych; †† „Tak” – w analizie skuteczności, „nie” – w analizie bezpieczeństwa; ††† Z analizy wykluczono 1 pacjenta z powodu istotnego odstępstwa od protokołu, niemniej pozostałych pacjentów analizowano zgodnie z regułą ITT; ‡ Nie utracono z badania żadnego pacjenta; ° Głównym źródłem danych i wyników były w każdym przypadku pełnotekstowe publikacje, dane z rejestrów badań klinicznych wykorzystywano w przypadku braku szczegółowych danych w publikacjach, wyłącznie w opisie badań (metodyka, sponsor, kryteria włączenia, interwencje)

Szczegółowe informacje o liczbie pacjentek, które przerwały leczenie lub udział w poszczególnych badaniach włączonych do analizy i podanych przyczynach przedstawiono w Załączniku 15.4.3.

Dodatkowe uwagi dotyczące metodyki badań włączonych do analizy:

- Badanie Hannah nie zostało jeszcze zakończone – dostępne wyniki nie są ostateczne, 285 z 596 chorych jest nadal leczonych.
- W badaniu ABCSG-24 przeprowadzono randomizację dwustopniową: pacjentki z rozpoznaniem raka piersi bez względu na stan receptora HER2 (por. rozdz. 7.1.2 Kryteria włączenia i charakterystyka prób) rozlosowano do dwóch różnych schematów [REDACTED], następnie w obu grupach [REDACTED] pacjentki chore na raka HER2 „dodatniego” losowo przypisano do leczenia z udziałem TRAS i.v. lub bez TRAS (sama [REDACTED], określona w pierwszej randomizacji). Chore na raka HER2 „ujemnego” i „dodatniego” stanowiły w tym badaniu rozłączne warstwy, w związku z czym wyniki uzyskane w każdej z grup stanowią pełnowartościowe wyniki badania RCT. Do niniejszej analizy ekstrahowano wyłącznie wyniki uzyskane u pacjentek z rozpoznaniem raka HER2 „dodatniego”.
- Badanie MDACC zostało przerwane przedwcześnie ze względu na istotną przewagę [REDACTED] w analizie *interim* (kontynuacja leczenia bez udziału trastuzumabu w grupie kontrolnej byłaby nieetyczna); w związku z przedwczesnym zakończeniem badania do próby MDACC włączono mniejszą liczbę pacjentek, niż wyjściowo zaplanowano. Mniejsza próba wystarczyła dla wykazania przewagi [REDACTED] w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności, należy jednak mieć na uwadze zmniejszoną moc wykrycia mniejszych różnic (np. w zakresie punktów końcowych bezpieczeństwa). Pierwotne wyniki badania opublikowano w pracy *Buzdar 2005*. Po zmianie protokołu, przerwano leczenie w ramieniu [REDACTED] i dodano dodatkową kohortę pacjentów leczonych [REDACTED], w celu kontynuacji oceny bezpieczeństwa leczenia z udziałem TRAS i.v. Wyniki dodatkowej fazy badania opisano w publikacji *Buzdar 2007*. W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników dodatkowej kohorty, lecz wyłącznie wyniki uzyskane w randomizowanej fazie badania.
- Do badania NOAH oprócz grupy chorych na raka HER2 "dodatniego", poddanych procedurze randomizacji, włączono obserwacyjną, równoległą kohortę chorych na raka HER2 „ujemnego”, leczonych [REDACTED]. W niniejszej analizie uwzględniano wyłącznie wyniki randomizowanej części tego badania, tj. przeprowadzonej w populacji chorych na raka HER2 "dodatniego".
- Do badania REMAGUS 02 oprócz grupy chorych na raka HER2 "dodatniego" włączono pacjentki z rozpoznaniem raka HER2 „ujemnego”; randomizację przeprowadzono w wymienionych grupach odrębnie (w grupie chorych na raka HER2 "ujemnego" losowano do leczenia z udziałem lub bez celekoksylu, a w grupie chorych na raka HER2 "dodatniego" - trastuzumabu). Chore na raka HER2 "ujemnego" i „dodatniego” stanowiły w tym badaniu rozłączne próby (sub-badania), w związku z czym wyniki uzyskane w każdej z grup

stanowią pełnowartościowe wyniki badania RCT. Do niniejszej analizy ekstrahowano wyłącznie wyniki uzyskane u chorych na raka HER2 "dodatniego".

### 7.1.2. Kryteria włączenia i charakterystyka prób

W badaniu porównującym [redacted] (HannaH) uczestniczyły 523 chore, a w badaniach porównujących [redacted] – od 30 do 235, łącznie 520 pacjentek z rozpoznaniem HER2 „dodatniego”, wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (bez przerzutów odległych). W badaniu HannaH leczeniu [redacted] [redacted] poddano, odpowiednio, 260 i 263 chore, a w badaniach [redacted] [redacted] trastuzumab [redacted] otrzymało łącznie 261, a samą CTH – 259 osób.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Jak opisano w pierwotnie przedstawionej analizie klinicznej [1], w badaniu HannaH uczestniczyły dorosłe chore na nowozdiagnozowanego, nieprzerzutowego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi w stadium I-IIIC. Włączano chore z guzem o średnicy co najmniej 1 cm w badaniu USG lub co najmniej 2 cm w badaniu palpacyjnym, w stanie sprawności ECOG 0-1 przed włączeniem do badania. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) przed włączeniem do badania musiała wynosić co najmniej 55%.

[redacted]

[redacted]

[redacted] Najważniejsze różnice zachodzące pomiędzy populacją badania HannaH a populacjami poszczególnych badań [redacted] dotyczą:

- względem badania ABCSG-24: nie włączania do badania ABCSG-24 raka zapalnego (stanowiącego 7 i 6% rozpoznań w grupach badania HannaH) oraz znacznie mniejszego odsetka raków z cechą T4a-b (2 i 7% vs 24 i 25%) i większego – z cechą N0 (45 i 49% vs 22 i 25%) w próbie (w nawiasach podano wartości odpowiednio w grupach badanych i kontrolnych);
- względem badania H2269s: większych wymaganych rozmiarów guza w badaniu H2269s (>5 cm vs  $\geq 1$  cm w USG lub  $\geq 2$  cm w badaniu palpacyjnym) i dopuszczalnego stanu ogólnego (ECOG 0-2 vs ECOG 0-1); porównanie szczegółowej charakterystyki prób nie jest możliwe, ponieważ w publikacji z badania H2269s nie podano odrębnej charakterystyki dla chorych na raka HER2 "dodatniego";
- względem badania MDACC: nie włączania do badania MDACC pacjentek z rozpoznaniem raka w stadium I oraz IIIB i IIIC, co w charakterystykach prób przełożyło się na znacznie mniejszy w tym badaniu odsetek pacjentek z guzem T4 (4 i 0% vs 31,5 i 30%) i większy – z cechą N0 (43,5 i 37% vs 24 i 25%), przy braku raków z cechą N3 (>10% w obu grupach badania

HannaH); ponadto do badania MDACC włączano pacjentki z niższym poziomem LVEF (>45% vs ≥55%);

- względem badania NOAH: pomimo zbliżonych kryteriów włączenia próba badania NOAH obejmowała, procentowo, prawie dwukrotnie więcej przypadków raka T3a-c (42 i 43% vs 24 i 25%) i 3-4-krotnie więcej rozpoznań raka zapalnego (27 i 26% vs 7 i 6%);
- względem badania REMAGUS 02: nie włączania do badania REMAGUS 02 chorych na raka w stadium I i wykluczaniu z tego badania pacjentek kwalifikujących się do zabiegu oszczędzającego (guz >3 cm lub obecność innych czynników ryzyka) oraz znacznie mniejszego udziału w próbie raków z cechą N2 i N3 (5 i 7% vs 28,5 i 26%).

Rozpatrując zrównoważenie charakterystyk prób [redacted], w poszczególnych badaniach odnotowano następujące różnice:

- w badaniu ABCDSG-24: większy udział pacjentek z cechą Ta-c w grupie [redacted] i.v., a mniejszy – z cechą T3, w porównaniu do grupy [redacted] (więcej pacjentek z bardziej zaawansowanym rakiem w grupie [redacted], różnica nieistotna statystycznie);
- w badaniu MDACC: wyższa mediana wieku w grupie [redacted], ponadto u 2 osób z grupy [redacted] guz występował obustronnie, a u jednej – guz w stadium T3b (jedyny przypadek w próbie badania);
- w badaniu REMAGUS 02: wyższy udział guzów o cechach T2 i N0 oraz raków z ujemnym stanem receptorów ER i PgR w grupie [redacted], niemniej wg autorów badania charakterystyka grup była ogółem zrównoważona.

Tabela 2.

Charakterystyka populacji badań włączonych do analizy: skrócona charakterystyka i kryteria włączenia/wykluczenia;

	HannaH*	ABCSG-24	H2269s**	MDACC	NOAH	REMAGUS 02***
<b>Populacja (charakterystyka skrócona)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowo zdiagnozowany, inwazyjny rak piersi HER2 "dodatni" we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego lub w stadium miejscowego zaawansowania (stadium I - IIIC)</li> <li>Guz o średnicy <math>\geq 1</math> cm w USG lub <math>\geq 2</math> cm w badaniu palpacyjnym (nie dotyczy zapalnego raka piersi)</li> <li>Stan ogólny: ECOG 0-1</li> <li>LVEF <math>\geq 55\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny, nieuogólniony rak piersi, z wyłączeniem raka zapalnego (T4d) [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"]</li> <li>Stan ogólny: WHO <math>\leq 2</math></li> <li>LVEF <math>&gt; 50\%</math> dolnej granicy normy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny, gruczolakorak piersi, stadium zaawansowania klinicznego T2-T4, każde N, M0 [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"]</li> <li>Stan ogólny: ECOG 0-2</li> <li>LVEF w normie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny rak piersi HER2 "dodatni" w stadium II-IIIa, z wyłączeniem raka zapalnego</li> <li>LVEF <math>\geq 45\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny, miejscowo zaawansowany rak piersi, z uwzględnieniem raka zapalnego (T3N1 lub T4; każde T, N2 lub N3; każde T i przerzuty do nadobojczykowych węzłów chłonnych po stronie guza) [w tym grupa chorych na raka HER2 "dodatniego"]</li> <li>Obecność <math>\geq 1</math> zmiany o średnicy <math>\geq 2</math> cm w badaniu palpacyjnym (nie dotyczy raka zapalnego)</li> <li>Stan ogólny: ECOG 0-1</li> <li>LVEF <math>\geq 55\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjny, nieuogólniony rak piersi (stadium II i III), z uwzględnieniem raka zapalnego</li> <li>Rak niekwalifikujący się do zabiegu oszczędzającego (centralnie położony guz o średnicy <math>&gt; 3</math> cm) lub obecność czynników ryzyka stanowiących wskazanie do przedoperacyjnego leczenia systemowego</li> <li>LVEF <math>&gt; 50\%</math></li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy (kobiety) w wieku <math>&gt; 18</math> r.ż.</li> <li>Potwierdzony histologicznie, nowo zdiagnozowany, nieprzerzutowy, pierwotny, inwazyjny gruczolakorak piersi (stadium I- IIIC), włączając guzy o średnicy co najmniej 1 cm, potwierdzone badaniem USG lub o średnicy co najmniej 2 cm - na podstawie badania palpacyjnego,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy (kobiety) w wieku 18-70 lat</li> <li>Histologicznie potwierdzony, biopsja gruboigłowa, inwazyjny nowotwór piersi (za wyjątkiem T4d), kwalifikujący się do przedoperacyjnej chemioterapii</li> <li>Stan sprawności wg WHO <math>\leq 2</math></li> <li>Brak przerzutów odległych</li> <li>Brak występowania wcześniejszej/ aktualnie innego nowotworu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy z potwierdzonym histologicznie rakiem piersi <math>&gt; 5</math> cm (T2, T3 lub T4), z dowolnym stanem węzłów chłonnych, bez przerzutów odległych</li> <li>Stan sprawności ECOG 0-2</li> <li>Wiek 18-80 lat</li> <li>Bezwzględna liczba neutrofilii <math>&gt; 1500/\mu\text{l}</math>, płytek <math>&gt; 100000/\mu\text{l}</math>, hemoglobina <math>&gt; 9</math> g/dl</li> <li>Próby wątrobowe <math>&lt;</math> górnej granicy normy</li> <li>Kreatynina w surowicy <math>&lt; 2,0</math> mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy z histologicznie potwierdzonym, inwazyjnym, niezapalnym rakiem piersi (stadium II-IIIa)</li> <li>Rak HER2 "dodatni"</li> <li>Prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych (bezwzględna liczba granulocytów <math>&gt; 1500/\mu\text{l}</math>,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli (kobiety) chorzy miejscowo zaawansowany nowotwór piersi, zdefiniowany jako T3N1 lub T4 (inwazja skóry lub brodawki sutkowej, skórka pomarańczowa, inwazja ściany klatki piersiowej lub rak zapalny) lub każde T+N2 lub N3 lub każde T + jednocześnie obustronne zajęcie węzłów nadobojczykowych</li> <li>Rak HER2 „dodatni” (IHC: 3+ albo pozytywna hybrydyzacja <i>in situ</i>) - grupa do randomizowanej części badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy (kobiety) w wieku 18-65 lat</li> <li>Histologicznie potwierdzony, inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (stadium II i III; T1c-T4, N0-N1, M0), niekwalifikujący się do zabiegu oszczędzającego lub obecność czynników ryzyka stanowiących wskazanie do przedoperacyjnego leczenia systemowego (np. N2-N3, szybkie tempo wzrostu guza),</li> </ul>

	HannaH*	ABCSG-24	H2269s**	MDACC	NOAH	REMGAGUS 02***
<b>Kryteria włączenia (c.d.)</b>	<p>HER2 "dodatni" (IHC): 3+ albo pozytywna hybridyzacja <i>in situ</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności ECOG 0-1 przed włączeniem do badania</li> <li>• Przy najmniej 1 mierzalny guz w obrębie piersi lub węzłów chłonnych, zgodnie z kryteriami RECIST 1.0, (nie dotyczy zapalnego raka piersi)</li> <li>• LVEF co najmniej 55%</li> </ul>	<p>(wyjątki: leczony nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowe wartości LVEF (&gt;50%) na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF (MUGA lub echokardiogram) w normie</li> <li>• Stan HER2 określony badaniem FISH</li> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>• Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u pacjentek przed menopauzą, niepoddanych chirurgicznej sterylizacji</li> </ul>	<p>liczba płytek krwi &gt; 100000/<math>\mu</math>l</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa czynność wątroby, bilirubina w normie</li> <li>• Kreatynina w surowicy &lt;2,5 mg/100 ml</li> <li>• Świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak HER2 „ujemny” – równoległa kohorta (obserwacyjna część badania)</li> <li>• Przynajmniej 1 mierzalny guz zgodnie z kryteriami RECIST (obecność <math>\geq 1</math> zmiany o średnicy <math>\geq 2</math> cm w badaniu palpacyjnym) lub zapalny rak piersi</li> <li>• Prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, szpiku kości</li> <li>• Stan sprawności ECOG &lt;1</li> <li>• LVEF (MUGA lub echokardiogram) <math>\geq 55\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W tym rak zapalny</li> <li>• Dostępność mrożonych skrawków tkankowych guza do badań molekularnych</li> <li>• Brak nowotworu złośliwego w wywiadzie, oprócz lezonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieczerniakowego raka skóry</li> <li>• Brak obustronnego raka piersi i przerzutów odległych</li> <li>• LVEF <math>\geq 50\%</math> (MUGA lub USG)</li> <li>• Stan HER2+ (IHC3+ lub IHC2+/FISH+)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze występowanie inwazyjnego raka piersi (po tej samej stronie i/lub po stronie przeciwnej)</li> <li>• Obecność w przeszłości lub aktualnie złośliwych nowotworów, oprócz lezonego</li> <li>• Obecność w przeszłości lub aktualnie podskórnego raka skóry i raka szyjki macicy <i>in situ</i></li> <li>• Obecność przerzutów odległych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastoinowa niewydolność serca</li> <li>• Niestabilna dławica piersiowa</li> <li>• Zawał serca w ciągu ostatniego roku</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie/ arytmia</li> <li>• Neuropatia <math>\geq 2</math> stopnia nasilenia</li> <li>• Wcześniejsze miejscowe leczenie przedoperacyjne raka piersi</li> <li>• Jednoczesne leczenie kortykosteroidami, z wyjątkiem leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepotwierdzony naciekający gruczolakorak piersi</li> <li>• Dowody przerzutów odległych</li> <li>• Inny nowotwór złośliwy (obecnie lub w poprzednich 5 latach), mogący wpływać na rozpoznanie lub ocenę raka piersi, z wyjątkiem lezonego z założeniem wyleczenia nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i></li> <li>• Wcześniejsze leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewyrównana zastoinowa niewydolność serca</li> <li>• LVEF &lt;45%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obustronny rak piersi</li> <li>• Przerzuty (inne niż w węzłach chłonnych, nadobojczykowych po stronie guza)</li> <li>• Wcześniejsze leczenie inwazyjnego nowotworu złośliwego</li> <li>• Wcześniejszy lub współistniejący nowotwór złośliwy inny niż podstawonokomórkowy rak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i></li> <li>• Ciąży lub karmienie piersią;</li> <li>• Stosowanie innych leków eksperymentalnych w ciągu 30 dni przed przystąpieniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płeć męska</li> <li>• Wcześniejsze leczenie raka piersi</li> <li>• Przeciwwskazania do stosowania leków podawanych w badaniu</li> <li>• Rak piersi w stadium IV</li> </ul>

HannaH*	ABCSG-24	H2269s**	MDACC	NOAH	REMAGUS 02***
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia antracyklinami</li> <li>• Wcześniejsza terapia anti-HER2, terapia biologiczna lub immunoterapia</li> <li>• Ciężka choroba serca</li> <li>• Ciąża lub laktacja</li> </ul>	<p>przewlekłego, rozpoczętego &gt;6 mies. przed włączeniem do badania, w niskiej dawce (≤ 20 mg metyloprednizolonu lub równoważnej) lub wziewnego, w profilaktyce, leczeniu ostrych reakcji nadwrażliwości lub mdłości/wymiotów</p>	<p>którymkolwiek z badanych leków</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza RTH zajętej piersi</li> <li>• Uczulenie na polisorbat lub olej rycynowy</li> <li>• Aktywne zakażenie</li> <li>• Współistniejąca choroba ograniczająca przeżycie, przy oczekiwanym dalszym trwaniu życia &lt;1 roku</li> <li>• Istniejąca uprzednio neuropatia obwodowa &gt; 2 st.</li> <li>• Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody</li> <li>• Ciężarne, karmiące, kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące środków zapobiegania ciąży</li> </ul>		<p>do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne ciężkie schorzenia lub zaburzenia medyczne (np. niewydolność serca NYHA ≥II)</li> </ul>	

Kryteria wykluczenia (c.d.)

\* Dane uzupełnione na podstawie źródła dodatkowego: [12]; \*\* Dane uzupełnione na podstawie źródła dodatkowego: [16]; \*\*\* Dane uzupełnione na podstawie źródła dodatkowego: [23]

Tabela 3.  
 Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach klinicznych włączonych do analizy;

Parametr	HannaH		ABCSG-24		H2269s		MDACC^		NOAH		REMAGUS 02	
<b>N</b>	260	263	44	49	74 (HER2+: 30 <sup>yy</sup> )	23	19	117	118	62	58	
<b>Wiek, lata: mediana (zakres)</b>	50,0 (25-81)	50,0 (24-77)	50 (26-70)	48 (29-68)	49,6 <sup>z</sup> (29-84)	52,0 (29-71)	48,0 (25-75)	<50 rż. 50 (43) >50 rż. 67 (57)**	<50 rż. 50 (42) >50 rż. 68 (58)**	47,0 ± 9,3 <sup>t</sup>	46,5 ± 8,8 <sup>t</sup>	
<b>Rasa, n (%)</b>	biała	171 (65,8)			46 (62,2)	13 (56,5)	13 (68,4)					
	azjaci	60 (23,1)	56 (21,3)	b.d.	12 (16,2)	4 (17,4)	2 (10,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
	inna	29 (11,2)	26 (9,9)		18 (24,3) <sup>^</sup>	6 (26,1)	4 (21,1)					
<b>LVEF, % (zakres)</b>	66,0 (53-83)*	65,0 (55-82)**		>50	b.d.	>45		≥55			>55	
<b>Metoda oznaczenia receptora HER2, n (%)</b>	(F)ISH+	+ (b.d. liczbowych)			HER2+: 30 (100)	19 (82,6)	17 (89,5)	+ (b.d. liczbowych)		-	-	
	IHC3+	+ (b.d. liczbowych)			-	3 (10,0)	1 (5,3)	+ (b.d. liczbowych)		+ (b.d. liczbowych)		
	IHC3+/(F)ISH-		b.d.	b.d.	-	1 (4,3)	1 (5,3)					
	IHC3+/(F)ISH+	-	-		-	0 (0)	0 (0)					
<b>Stan receptorów steroidowych, n (%)</b>												
ER-, PgR-	ER-: 125 (48,1)	ER-: 132 (50,2)	"ujemny": 18 (40,9)	"ujemny": 18 (36,7)	TNBC:11 (15,1)	10 (43,5)	8 (42,1)	75 (64)	76 (64)	28 (45)	21 (36)	
ER+, PgR+	ER+: 135 (51,9)	ER+: 130 (49,4)	"dodatni": 26 (59,1)	"dodatni": 30 (61,2)	HER2+:30 (41,1)	6 (26,1)	6 (31,6)	ER+ i/lub PR+: 42 (36)	ER+ i/lub PR+: 42 (36)	ER+: 32 (52) PR+: 20 (32)	ER+: 35 (60) PR+: 21 (36)	
ER+, PgR-	PgR-: b.d.	PgR-: b.d.			ER+PgR+/HER2-: 32 (43,8)	4 (17,4)	4 (21,1)					
ER-, PgR+	PgR+: b.d.	PgR+: b.d.				3 (10,0)	1 (5,3)					
nieznany	0 (0)	1 (<1)	-	1 (2,0)		-	-			1 (2)	0 (0)	

Parametr	HannaH		ABCSG-24		H2269s		MDACC^		NOAH		REMGUS 02	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Wielkość guza - T <sub>i</sub> n (%)	T1b	1 (<1)	0 (0)	8 (18,2) <sup>††</sup>	9 (18,4) <sup>††</sup>	-	2 (8,7)	2 (10,5)	36 (31) <sup>°</sup>	36 (31) <sup>°</sup>	b.d.	b.d.
	T1c	17 (6,5)	19 (7,2)			-						
	T2	113 (43,5)	119 (45,2)	25 (56,8)	24 (49,0)	14 (19,2)	15 (65,2)	13 (68,4)			32 (52)	27 (47)
	T3	47 (18,1)	45 (17,1)	8 (18,2)	15 (30,6)	42 (57,5)	5 (21,7)	4 (21,1)			21 (34)	22 (38)
	T4abc	63 (24,2)	65 (24,7)	3 (6,8)	1 (2,0)	17 (23,3)	1 (4,3)	0 (0)	49 (42)	51 (43)	9 (14,5)	9 (15,5)
	T4d	19 (7,3)	15 (5,7)	-	-				32 (27)	31 (26)		
Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych - N <sub>i</sub> n (%)	Nx	b.d.	-	-	1 (1,4) <sup>^</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	N0	64 (24,6)	57 (21,7)	20 (45,5)	24 (49,0)	32 (44,4)	10 (43,5)	7 (36,8)	16 (14)	19 (16)	25 (40)	18 (31)
	N1	115 (44,2)	137 (52,1)				12 (52,2)	12 (63,2)	50 (43)	53 (45)	34 (55)	36 (62)
	N2	47 (18,1)	41 (15,6)	24 (54,5)	25 (51,0)	40 (55,6)	1 (4,3)	0 (0)	50 (43)	46 (39)	3 (5)	3 (5)
	N3	27 (10,4)	28 (10,6)				-	-	-	-	-	-
	nieznany	b.d.	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	0 (0)	0 (0)

^ Charakterystyka wszystkich włączonych pacjentek (w tym chorych na raka HER2 "ujemnego"), nie podano odrębnej charakterystyki dla porównywanych grup interwencyjnych, ani odrębnie dla chorych na raka HER2 "dodatniego", kliniczny status węzłów chłonnych oraz rozmiar guza oceniono u 73 pacjentek; †† Ostatecznie wyniki podano dla 29 chorych na raka HER2 "dodatniego": 15 w grupie [redacted] i 14 w grupie [redacted]; ^ Odsetki obliczono na podstawie dostępnych danych; \*N=259; \*\*N=262; # Średnia; ## n (%); † Średnia ±SD; †† Wszystkie T1; ° Każde T poza T4, obliczono na podstawie innych dostępnych danych

### 7.1.3. Charakterystyka interwencji

#### Dawkowanie i sposób podawania trastuzumabu

W badaniu HannaH, [REDACTED] (s.c. 600 mg/5 ml lub i.v. dawka nasycająca - 8 mg/kg, dawki podtrzymujące 6 mg/kg m.c.) podawano pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej. W badaniach [REDACTED] stosowano zróżnicowane schematy podawania TRAS i.v.: w 3 badaniach (ABCSG-24, NOAH, REMAGUS 02) zastosowano taką samą dawkę nasycającą i podtrzymującą jak w badaniu HannaH (odpowiednio 8 i 6 mg/kg m.c.), w cyklach 3-tygodniowych, a w 2 pozostałych (H2269s i MDACC) zastosowano, odpowiednio, dawki 4 i 2 mg/kg m.c., w cyklach tygodniowych.

W badaniu HannaH pełna terapia TRAS (s.c. lub i.v.) obejmowała 8 cykli przed i 10 cykli po leczeniu operacyjnym. W badaniach [REDACTED] postępowanie w tym zakresie było zróżnicowane i obejmowało następujące opcje: 6 3-tygodniowych cykli przedoperacyjnie (ABCSG-24); 52 tygodni leczenia TRAS, w tym 4 cotygodniowe cykle przedoperacyjnie, ze zmianą na cykle 3-tygodniowe po ukończeniu pooperacyjnej CTH (H2269s); 24 cotygodniowe cykle, wyłącznie przedoperacyjnie (MDACC); 1 rok terapii TRAS, w tym 10 3-tygodniowych cykli przedoperacyjnie (NOAH); 18 3-tygodniowych cykli TRAS, w tym 4 cykle przedoperacyjnie (REMGUS 02).

#### Schematy chemioterapii

W badaniu HannaH jako przedoperacyjną CTH zastosowano następujący schemat zawierający taksoidy i antracykliny: 4 cykle docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg., następnie 4 cykle FEC (fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 75 mg/m<sup>2</sup> i cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tyg. Opisanego schematu CTH nie zastosowano w żadnym z odnalezionych badań, [REDACTED]. Przedoperacyjną CTH najbardziej zbliżoną do zastosowanej w badaniu HannaH podawano w badaniu MDACC – również 4 cykle FEC ale poprzedzone 4. cyklami paklitakselu (225 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg.). Inne schematy zawierające taksoidy i antracykliny zastosowano również w badaniach REMGUS 02 (4 cykle epirubicyny 75 mg/m<sup>2</sup> i cyklofosfamidu 750 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tyg., następnie 4 cykle docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tyg.), ABCSG-24 (6 cykli epirubicyny 75 mg/m<sup>2</sup> i docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> +/- kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 14 dni, co 3 tyg.) i NOAH (3 cykle doksorubicyny 60 mg/m<sup>2</sup> i paklitakselu 150 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg., następnie 4 cykle paklitakselu 175 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg., następnie 3 cykle schematu CMF – cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> i fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> co 4 tyg.). W badaniu H2269s zastosowano CTH z udziałem taksoidui pochodnej platyny (4 cykle docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyny AUC=6, co 3 tyg.).

W obrębie poszczególnych badań CTH zastosowane w ramieniu [REDACTED]

#### Pooperacyjne stosowanie TRAS w grupach [REDACTED]

W 3 badaniach [REDACTED] u pacjentek w grupach [REDACTED] zastosowano, lub zaoferowano jako opcję, [REDACTED] leczenie TRAS i.v. (H2269s,

NOAH i REMAGUS 02). W publikacji z badania ABCSG-24 nie podano informacji odnośnie leczenia pooperacyjnego (w tym systemowego).

### **Inne elementy interwencji**

Szczegółowo charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu [REDACTED] oraz badaniach [REDACTED] z uwzględnieniem innych elementów porównywanych interwencji, zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 4.  
 Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy;

Interwencja	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
	<p><b>TRAS</b> s.c. 600 mg/5 ml (dawka stała) dzień 1., 8 cykli co 3-tyg.            + <b>CTH</b>:  <b>DXL</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 cykle co 3-tyg.;            →  <b>FEC</b>:  <b>FU</b> 500 mg/m<sup>2</sup>,  <b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup>,  <b>CTX</b> 500 mg/m<sup>2</sup>            4 cykle co 3 tyg.            (cykl 5. do 8.); jednoczesna z <b>TRAS</b></p>	-	-	-	-	-
	<p><b>TRAS</b> i.v. 8 mg/kg m.c. (dawka nasycająca) → 6 mg/kg m.c. (dawki podtrzymujące) dzień 1., 8 cykli co 3-tyg.            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted])</p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 8 mg/kg m.c. (dzień 1. cykl 1.) → 6 mg/kg m.c. (cykle 2-6); cykle co 3-tyg.            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted]), jednoczesna z <b>TRAS</b></p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 4 mg/kg m.c. → 2 mg/kg m.c. (cykle 1-4), cotygodniowo            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted]), jednoczesna z <b>TRAS</b></p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 4 mg/kg m.c. (cykl 1.) → 2 mg/kg m.c. cotygodniowo (cykle 2-24)            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted])  <b>TRAS</b> podawano przed <b>CTH</b>, w 1. cyklu 1 dzień przed infuzją <b>PXL</b>, od 2 cyklu w tym samym dniu co <b>CTH</b>, o ile w 1. cyklu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane</p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 8 mg/kg m.c. (dawka nasycająca) → 6 mg/kg m.c. (10 cykli) co 3 tyg., w trakcie <b>CTH</b> (z możliwością podawania co 4 tyg., jednoczesnie z <b>CMF</b>, odpowiednio do preferencji)            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted])</p>	<p><b>TRAS</b> i.v. 8 mg/kg m.c. (1. infuzja) → 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle), co 3 tyg.            + <b>CTH</b> (jak w grupie [redacted])  <b>TRAS</b> podawano jednocześnie z <b>DXL</b></p>
	-	<p><b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup>,  <b>DXL</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 6 cykli co 3-tyg.</p>	<p><b>DXL</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v.  <b>CRB</b> AUC6 i.v.            4 cykle co 3 tyg.</p>	<p><b>PXL</b> 225 mg/m<sup>2</sup> i.v. (w ciągłym, 24-godz. wlewie) 4 cykle co 3 tyg. →</p>	<p><b>DOX</b> 60 mg/m<sup>2</sup> i.v.,  <b>PXL</b> 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. (3-godz. wlew) 3 cykle, co 3 tyg. →</p>	<p><b>EPI</b> 75 mg/m<sup>2</sup> i.v.,  <b>CTX</b> 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 cykle, co 3 tyg. →  <b>DXL</b> 100 mg/m<sup>2</sup></p>

Interwencja	Hannah	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
		<p>albo (randomizacja)</p> <p>EPI 75 mg/m<sup>2</sup>, DXL 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., 6 cykli co 3-tyg. CAP 1000 mg/m<sup>2</sup> p.o., b.i.d., dni 1-14, co 3 tyg.</p>	<p>CTH (4 cykle co 3 tyg.) + TRAS i.v. (w grupie [redacted] - kontynuacja leczenia przedoperacyjnego do 52 tyg.; w grupie [redacted] - 52 tyg. TRAS i.v. pooperacyjnie); Po ukończeniu CTH TRAS i.v. podawano w dawce 6 mg/kg co 3 tyg.</p>	<p>FEC: FU 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. - dzień 1. i 4., EPI 75 mg/m<sup>2</sup> - dzień 1., CTX 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. - dzień 1.; 4 cykle</p>	<p>PXL 175 mg/m<sup>2</sup> 4 cykle, co 3 tyg. → CMF: CTX 600 mg/m<sup>2</sup>, MTX 40 mg/m<sup>2</sup>, FU 600 mg/m<sup>2</sup>; w dniach 1 i 8, 3 cykle, co 4 tyg.</p>	<p>4 cykle, co 3 tyg.</p>
	<p>TRAS s.c. lub TRAS i.v.* 10 cykli RTH i HTH - zgodnie z lokalną praktyką</p>	<p>b.d.</p>	<p>5-letnia HTH (tamoksyfen lub anastrozol) u chorych na raka ER+ RTH - odpowiednio do zastosowanego leczenia operacyjnego i stadium zaawansowania choroby</p>	<p>Kontynuacja TRAS i.v. w grupie CTH+TRAS i.v., do dopełnienia 1. roku terapii TRAS [redacted]; ponadto po uzyskaniu wyników [redacted] korzystnych dla interwencji [redacted] pacjentkom z grupy [redacted] również zaproponowano roczne, pooperacyjne leczenie TRAS i.v.; 5-letnia HTH (tamoksyfen); RTH - u wszystkich pacjentek (jednocześnie z TRAS albo odroczenie TRAS do zakończenia RTH - wg uznania badacza)</p>	<p>Kontynuacja TRAS i.v. w grupie CTH+TRAS i.v., do dopełnienia liczby 18 infuzji; w grupie [redacted] 18 infuzji TRAS i.v. (co 3 tyg.) pooperacyjnie; Pooperacyjna CTH - w zależności od praktyki w danym ośrodku, u pacjentek z resztkowymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych: schematy oparte na kombinacji FU i VRB (4 cykle); HTH (tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) - u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem raka hormonowrażliwego</p>	

Interwencja	Hannah	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
Inne leki, postępowanie w przypadku toksyczności	b.d.	Premedykacja deksametazonem 4-8 mg w dniach 0-2; w ramach leczenia uzupełniającego wszystkie pacjentki otrzymały G-CSF (pegfilgrastym 6 mg s.c. w dniu 2.); profilaktyka przeciwwymiotna: wg uznania badacza; postępowanie w przypadku toksyczności: zmiana dawki, leczenie podtrzymujące	b.d.	Premedykacja deksametazonem 20 mg p.o. 12-6 godz. przed PXL lub 20 mg i.v. 30 min. przed CTH; difenhydramina 50 mg i.v. i cymetydyna 300 mg i.v. 30 min. przed PXL; w przypadku wystąpienia neurotoksyczności 3 st. dawkę PXL zmniejszono o 50% w kolejnym cyklu; G-CSF podawano w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, a w przypadku niewystarczającej skuteczności – dawki CTH zmniejszono o 20%; dawki leków zmniejszono o 20% w przypadku wystąpienia toksyczności narządowej innej niż mielosupresja w st. $\geq 3$	Dawki CTH zmniejszono lub odraczano w przypadku wystąpienia istotnej klinicznie toksyczności 3-4 st. lub toksyczności niehematologicznej; TRAS wycofywano przejściowo, do czasu ustąpienia odwracalnej toksyczności niehematologicznej 3-4 st. (poza kardjologiczną) i przerywano w przypadku CHF lub spadku LVEF do poniżej 45% (potwierdzony w drugim pomiarze, po 3 tyg.); przy zmniejszeniu LVEF do 45-49% kontynuacja TRAS była możliwa jeśli całkowity spadek LVEF < 10% lub był przejściowy	b.d.

→ - następnie; \* - zgodnie z randomizacją (kontynuacja leczenia przedoperacyjnego); CAP – kapecytabina; CRB – karboplatyna; CTH – chemioterapia; CTX – cyklofosfamid; DOX – doxorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HTH – hormonoterapia; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; RTH – radioterapia; VRB - winorelbina; TRAS – trastuzumab;

#### 7.1.4. Oceniane punkty końcowe

W tabelach poniżej zestawiono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (Tabela 5) oraz definicje (Tabela 6) i moment oceny/okres obserwacji (Tabela 7) wyników rozważanych jako punkty końcowe w niniejszej analizie klinicznej. W pierwszej tabeli (Tabela 5) zestawiono wszystkie punkty końcowe, oceniane w badaniach,

Ocenę odpowiedzi patologicznej przeprowadzono we wszystkich 6 badaniach włączonych do analizy i w 5 z nich (HannaH, ABCSG-24, H2269s, MDACC i REMAGUS 02) uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – *pathologic complete response*) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniach HannaH, ABCDSG-24 i NOAH odrębnie oceniono odsetek pCR w piersi (niezależnie od statusu węzłów chłonnych) oraz w piersi i pachowych węzłach chłonnych (*total* pCR - pełna pCR). W badaniach MDACC i REMAGUS – tylko łącznie, w piersi i pachowych węzłach chłonnych; w badaniu H2269s – brak precyzyjnych danych w definicji punktu końcowego. Dla zachowania spójności porównań w niniejszej analizie pCR w piersi i pachowych węzłach chłonnych określano jako „pełną pCR”, a w piersi, bez względu na stan węzłów chłonnych – jako „pCR” (bez względu na termin zastosowany w źródłowych publikacjach). Odsetek pCR odnotowany w badaniu H2269s uwzględniono, konserwatywnie, jako pCR (w piersi).

Pozostałe zidentyfikowane punkty końcowe skuteczności, oceniane zarówno w badaniu HannaH oraz w co najmniej jednym badaniu to: całkowita odpowiedź kliniczna (CR – *complete response*), obiektywna odpowiedź na leczenie (tj. całkowita lub częściowa odpowiedź kliniczna guza; ORR – *overall response rate*, tj. CR lub PR – *partial response*) i progresja choroby (PD – *progressive disease* lub DP – *disease progression*); podawano również częstość występowania stabilizacji choroby (SD – *stable disease*), co umożliwia obliczenie częstości występowania braku progresji (choroba co najmniej stabilna, tj. CR+PR+SD). W większości publikacji nie podawano jednak przyjętych definicji odpowiedzi i progresji klinicznej.

Odpowiedź patologiczna guza oceniana jest zawsze po ukończeniu systemowego leczenia przedoperacyjnego, w materiale z zabiegu operacyjnego. Odpowiedź kliniczna w badaniach, w których dostępne były poszukiwane dane porównawcze (HannaH, MDACC, NOAH i REMAGUS 02), analizowana była, przed leczeniem operacyjnym (brak poszukiwanych wyników w badaniach ABCSG-24 i H2269s). Okres obserwacji w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych skuteczności odpowiada zatem, który był zróżnicowany, odpowiednio do schematu stosowanej CTH (por. rozdz. 7.1.3).

W czasie publikacji badania HannaH ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od choroby nie była jeszcze możliwa (niewystarczająca ilość zdarzeń – *immature data*), z tego względu wyników oceny przeżywalności nie uwzględniono w analizie. Należy ponadto mieć na uwadze, że we wszystkich badaniach [REDACTED] w których oceniano przeżycie całkowite lub przeżycie wolne od choroby (H2269s, NOAH i REMAGUS 02), u pacjentek [REDACTED] zastosowano, lub zaoferowano jako opcję, [REDACTED] leczenie TRAS i.v., w związku z czym wyniki długofalowej, porównawczej oceny przeżycia na podstawie tych badań nie są w pełni miarodajne (tzw. *cross-over bias*).

W zakresie oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do analizy. W badaniu HannaH analizowano łącznie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie systemowego leczenia przed- i pooperacyjnego, tak samo w badaniu NOAH (tu należy mieć na uwadze ryzyko *cross-over bias*, [REDACTED]; w przypadku badania HannaH ryzyko *cross-over* było znacznie mniejsze, ponieważ pacjentki w obu grupach były leczone TRAS); w pozostałych badaniach [REDACTED] przedstawiano wyniki oceny bezpieczeństwa [REDACTED], z wyjątkiem wyników oceny LVEF, którą w dwóch badaniach (H2269s i REMAGUS 02) przedstawiono łącznie dla leczenia [REDACTED] (ryzyko *cross-over bias*).

Tabela 5. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy;

Zakres	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMGUS 02
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>• pełna całkowita odpowiedź patologiczna</li> <li>• odpowiedź kliniczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- stabilizacja choroby</li> <li>- progresja choroby</li> </ul> </li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi</li> <li>• przeżycie wolne od choroby (event-free)</li> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>• pełna całkowita odpowiedź patologiczna [analiza post hoc]</li> <li>• zajęcie pachowych węzłów chłonnych</li> <li>• zabieg oszczędzający</li> <li>• mastektomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna [I-rzędowy punkt końcowy]:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- stabilizacja choroby</li> <li>- marginalna</li> </ul> </li> <li>• progresja choroby</li> <li>• odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy];                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- niecałkowita</li> </ul> </li> <li>• przeżycie bez wznowy</li> <li>• przeżycie całkowite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- progresja choroby</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź kliniczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> <li>- progresja choroby</li> </ul> </li> <li>• w badaniach obrazowych (mammografia, USG):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> </ul> </li> <li>• brak zmian</li> <li>• progresja choroby resztkowa choroba w obrębie piersi</li> <li>• liczba dodatnich węzłów</li> <li>• wznowa</li> <li>• przeżycie bez objawów choroby (disease-free)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (event-free) [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>• odpowiedź patologiczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> </ul> </li> <li>• w tkankach piersi                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- pełna całkowita (w piersi i pachowych węzłach chłonnych)</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź kliniczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna</li> <li>- całkowita</li> <li>- częściowa</li> </ul> </li> <li>• obiektywna u pacjentek operowanych</li> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• wznowa miejscowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź patologiczna [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>• odpowiedź kliniczna:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna</li> <li>- całkowita</li> </ul> </li> <li>• przeżycie bez objawów choroby (disease-free)</li> </ul>

Zakres	Hannah	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, klasyfikowane wg kryteriów NCI-CTC wersja 3.0.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogółem</li> <li>- w zależności od stopnia nasilenia</li> <li>- najczęściej występujące</li> <li>- prowadzące do zgonu</li> </ul> </li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogółem</li> <li>- w zależności od stopnia nasilenia;                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥3 stopnia nasilenia, występujące u co najmniej 1% osób</li> <li>- w podziale na klasyfikację układów i narządów</li> </ul> </li> <li>- występujące u co najmniej 2 pacjentów</li> </ul> </li> <li>• przewlekła, zastośnowa niewydolność serca</li> <li>• obniżenie LVEF</li> <li>• reakcja, ból w miejscu podania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, klasyfikowane wg kryteriów WHO</li> <li>• ocena czynności szpiku, nerek i wątroby</li> <li>• LVEF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność wg kryteriów CTEP CTCAE, w tym:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- stany ogólne</li> <li>- reakcje alergiczne</li> <li>- zaburzenia                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- sercowo-naczyniowe</li> <li>- zaburzenia skóry</li> <li>- zaburzenia żołądkowo-jelitowe</li> <li>- zaburzenia hematologiczne</li> <li>- zaburzenia wątroby</li> <li>- zaburzenia nerek</li> <li>- zaburzenia neurologiczne</li> <li>- zaburzenia metaboliczne</li> <li>- zakażenia</li> </ul> </li> <li>• zgony</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (klasyfikacja wg kryteriów NCI-CTC wersja 2.0.)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony związane z leczeniem</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogółem</li> <li>- kardjologiczne</li> <li>- w 3/4 stopniu nasilenia</li> </ul> </li> <li>(wg kryteriów NCI-CTC wersja 2.0.)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenie LVEF</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tolerancja leczenia</li> <li>• toksyczność związana z leczeniem*</li> <li>• obniżenie LVEF</li> <li>• zgony związane z leczeniem</li> <li>• niespodziewane nagłe ciężkie zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie trastuzumabu w surowicy krwi [I-rzędowy punkt końcowy]</li> <li>• profil farmakokinetyczny</li> <li>• immunogenność</li> </ul>	-	-	-	-	-

\* nie podano kryteriów klasyfikacji/oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 6.  
Definicje analizowanych punktów końcowych

	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
Ocena patologiczna	Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	+* Brak inwazyjnych komórek nowotworowych w piersi; akceptowana była obecność przewodowego raka <i>in situ</i>	+* Brak komórek raka inwazyjnego w piersi (YT0), niezależnie od statusu węzłów chłonnych (ypTIs)	+* Brak dowodów występowania choroby resztkowej po mastektomii lub lumpektomii	+* Brak komórek raka inwazyjnego w piersi i w pachowych węzłach chłonnych	+* Brak komórek raka inwazyjnego w piersi i w pachowych węzłach chłonnych
	Pełna całkowita odpowiedź patologiczna ( <i>total pCR</i> )	+ Brak komórek raka inwazyjnego w piersi i w pachowych węzłach chłonnych po stronie guza	+ Brak komórek raka inwazyjnego w piersi i pachowych węzłach chłonnych [analiza <i>post hoc</i> ]	-	+ pCR w tkance piersi i w pachowych węzłach chłonnych	-
	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	+ Całkowita lub częściowa odpowiedź guza na leczenie	-	+*+ Nie podano definicji	-	+ Całkowita lub częściowa odpowiedź guza na leczenie
Ocena kliniczna	Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)	+ Nie podano definicji	+ Nie podano definicji	+ Brak jakichkolwiek klinicznych objawów aktywności guza w ocenie lekarza	-	+ Nie podano definicji
	Częściowa odpowiedź kliniczna (PR)	+ Nie podano definicji	+ Nie podano definicji	+ ≥50% zmniejszenie mierzalnych zmian przez ≥4 tygodnie, tj. iloczyn najwyższych pionowych średnic zmian [z wyłączeniem CR]	-	-

Punkt końcowy	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMACUS 02
Progresja choroby (PD lub DP)	+ Nie podano definicji	-	++ Nie podano definicji	+ Nie podano definicji	+++ [Progresja miejscowa, regionalna, odległa lub przeciwstronna] Nie podano definicji	-
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)	+ Czas od pierwszego podania leku do dnia wystąpienia pierwszej częściowej lub całkowitej odpowiedzi klinicznej	-	-	-	-	-
Przeżycie wolne od choroby (EFS/DFS)	+ <sup>1</sup> Czas od randomizacji do wznowy lub progresji choroby (miejscowej, regionalnej, odległej lub przeciwstronnej) lub zgonu, bez względu na przyczynę [EFS]	-	-	-	+* Czas od randomizacji do wznowy lub progresji choroby (miejscowej, regionalnej, odległej lub przeciwstronnej) lub zgonu, bez względu na przyczynę [EFS]	+** [DFS] Nie podano definicji
Przeżycie całkowite (OS)	+ <sup>1</sup>	-	++	-	+	-
Zdarzenia niepożądane	+ Kryteria NCI-CTC wersja 3.0.	+ Kryteria WHO	+ Kryteria CTEP CTCAE+	+ Kryteria NCI-CTC wersja 2.0.	+ Kryteria NCI-CTC wersja 2.0.	+ Nie podano kryteriów klasyfikacji.

„+” w badaniu analizowano punkt końcowy; „-” w badaniu nie analizowano punktu końcowego; \* pierwszorzędowy punkt końcowy; <sup>1</sup> ze względu na niewystarczającą liczbę zdarzeń (*immature data*) wyniki dla tego punktu końcowego nie zostały jeszcze opublikowane; \*\* wyniki dla tego punktu końcowego nie były jeszcze dostępne w czasie opracowywania dostępnej publikacji; † brak wyników porównawczych (nie podano odrębnych wyników dla grup [redacted] dla chorych na raka HER2 „dodatniego” ani różnicy pomiędzy tymi grupami); †† podano jako przyczynę zakończenia udziału w badaniu, bez względu na etap terapii/obserwacji (tj. również po leczeniu adjuwantowym)

Tabela 7.  
 Okres obserwacji w zakresie analizowanych punktów końcowych;

HannaH	ABCSG-24	H2269S	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
<p>Odpowiedź kliniczną guza oceniano na podstawie USG lub badania klinicznego na początku badania oraz w pierwszym dniu 3, 5 i 7 cyklu leczenia oraz przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjentki były obserwowane do 24 miesięcy po zakończeniu leczenia lub do wystąpienia nawrotu choroby. Mediana okresu obserwacji (<i>follow up</i>) w grupie badanej wyniosła 12,4 miesiąca (0,3-20,4), a w grupie kontrolnej – 12,2 miesiąca (1,0-20,8).</p>	<p>Odpowiedź patologiczną oceniano w momencie końcowego leczenia operacyjnego. Kliniczna ocena stanu guza i pachowych węzłów chłonnych była dokonywana 1. dnia każdego cyklu. Mammogram i ocenę sonograficzną zajętej piersi wykonano po 3 cyklu oraz w momencie ukończenia terapii.*</p>	<p>Wyniki oceny patologicznej i klinicznej podano dla okresu po systemowym leczeniu przedoperacyjnym. Mediana okresu obserwacji (<i>ang. follow up</i>) wyniosła 1,9 lat.</p>	<p>Ocenę patologiczną przeprowadzono po CTH i resekcji. Badanie fizykalne piersi i regionalnych węzłów chłonnych przeprowadzono przed każdym cyklem CTH. Badania obrazowe wykonano po 4 cyklach CTH (po zakończeniu PXL) i przed leczeniem operacyjnym (po zakończeniu FEC). Rozmiary guza dokumentowano po 12 tyg. i po ukończeniu CTH, w celu określenia najlepszej odpowiedzi klinicznej przed leczeniem miejscowym. Po ukończeniu CTH i leczenia miejscowego, w ciągu 2 pierwszych lat pacjentki oceniano w odstępach 4-miesięcznych a w trzecim roku terapii - co 6 miesięcy. Mediana okresu obserwacji (<i>ang. follow up</i>) wyniosła 20 miesięcy (8,8-36,6).</p>	<p>Odpowiedź guza oceniono klinicznie (mammogram lub USG), wyjściowo i przed operacją oraz patologicznie – w materiale operacyjnym po pierwotnym przedoperacyjnym leczeniu systemowym. Przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi klinicznej i patologicznej przeprowadzonej po leczeniu operacyjnym. Następnie pacjentki zbadano pod kątem wznowy 2 mies. po zakończeniu RTH, następnie co 6 mies., do 5 lat po leczeniu chirurgicznym i corocznie – do 10 lat po leczeniu chirurgicznym. Mediana okresu obserwacji (<i>ang. follow up</i>) wyniosła 3,2 lat.</p>	<p>Kliniczną ocenę odpowiedzi guza wykonywano przed każdym kolejnym cyklem terapii. Mammografię, USG oraz ewentualnie MRI powtórzono przed 5. cyklem oraz bezpośrednio przed operacją. Odpowiedź kliniczną analizowano po 4 i 8 cyklu.</p>
<b>Ocena skuteczności</b>					

HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
<p>Bezpieczeństwo oceniano poprzez badanie fizykalne, ocenę parametrów życiowych i laboratoryjnych co 3 mies. Czynnność serca oceniano co 3 mies. (echokardiografia lub MUGA i EKG). Podano wyniki analizowane łącznie po fazie leczenia przed- i pooperacyjnego.</p>	<p>Oceny funkcji szpiku, nerek i wątroby dokonywano po każdym cyklu i w momencie ukończenia terapii. LVEF oceniano po 3. cyklu i w momencie ukończenia terapii. Podano wyniki analizowane po zakończeniu leczenia przedoperacyjnego.</p>	<p>Toksyczność oceniono po 4 cyklach systemowego leczenia przedoperacyjnego. Podano wyniki analizowane po fazie leczenia przedoperacyjnego, a dla LVEF – łącznie z fazy przed- i pooperacyjnej. **</p>	<p>Obraz krwi oceniano co tydzień w 1. cyklu, a następnie w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. Czynnność serca oceniano po ukończeniu leczenia PXL, a następnie – FEC. Podano wyniki analizowane po fazie leczenia przedoperacyjnego.</p>	<p>Zdarzenia niepożądane oceniano klinicznie oraz poprzez pomiary hematologiczne i biochemiczne w trakcie CTH. Czynność serca oceniono klinicznie (EKG) i echokardiogram lub MUGA) po ukończeniu leczenia DOX+PXL, PXL, przed leczeniem operacyjnym i po ukończeniu leczenia TRAS iub 1 roku od otrzymania pierwszej dawki CTH. Podano wyniki analizowane łącznie po fazie leczenia przed- i pooperacyjnego.</p>	<p>Procedury oceny bezpieczeństwa obejmowały ocenę kliniczną i badania krwi, wyjściowo i przed każdym kolejnym cyklem leczenia systemowego. U chorych na raka HER2 "dodatniego" oceniano LVEF wyjściowo, przed 4. i 6. cyklem oraz przed i po 8. cyklu w grupie leczonej TRAS, a następnie co 3 mies. w trakcie systemowego leczenia pooperacyjnego z udziałem TRAS. Częstość zdarzeń niepożądanych analizowano w podziale na zdarzenia, które wystąpiły podczas leczenia EPI+CTX (4 cykle) oraz podczas leczenia DXL (4 cykle) – tj. w ramach leczenia przedoperacyjnego. LVEF analizowane łącznie po fazie leczenia przed- i pooperacyjnego.</p>

Ocena bezpieczeństwa

\* Nie podano wyników oceny lub nie oceniono klinicznej odpowiedzi guza (CR, ORR, PD) na leczenie, wobec czego wyniki oceny klinicznej przeprowadzonej w badaniu ABCSG-24 nie zostały ujęte w niniejszej analizie; \*\* Nie podano wyników liczbowych dla porównywanych grup (wyłącznie opis jakościowy; odsetki łączne dla całej populacji badania)



**Tabela 8.**  
Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w analizie i badań źródłowych;

Punkt końcowy	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMGUS 02	Uwagi
<b>Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (cPR)</b>	✓	✓	✓		✓		Brak komórek raka inwazyjnego w piersi
<b>Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (total pCR)</b>	✓	✓		✓	✓	✓	Brak komórek raka inwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	✓			✓	✓	✓	Kliniczna, co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie, CR+PR
<b>Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)</b>	✓			✓		✓	-
<b>Brak progresji choroby (choroba co najmniej stabilna)</b>	✓			✓			CR+PR+SD
<b>Progresja choroby (PD)</b>	✓			✓			-
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	Szczegółowa analiza w rozdziale dotyczącym oceny bezpieczeństwa

\* Dla większości punktów końcowych bezpieczeństwa brak poszukiwanych danych liczbowych (dla porównywanych grup w populacji chorych na raka HER2 "dodatniego" lub różnica między grupami), dostępne tylko jakościowe wnioski autorów badania i odsetki w łącznej populacji badania

### 7.1.5. Wnioski z oceny heterogeniczności

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7.2. Skuteczność kliniczna

### 7.2.1. Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (pCR)

Poniżej zestawiono wyniki oceny całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) guza XXXXXXXXXX stwierdzanej w przypadku braku komórek raka inwazyjnego w piersi.

**Tabela 9.**  
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) XXXXXXXXXX

Badanie	Interwencja	N	n (%)		
HannaH		260	118 (45,4)		
		263	107 (40,7)		
ABCSG-24		44	17 (38,6)		
		49	13 (26,5)		
H2269s		15	6† (40,0)		
		14	1† (7,1)		
NOAH		117	50 (42,7)		
		118	26 (22,0)		

† obliczono na podstawie dostępnych danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

### 7.2.2. Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (total pCR)

Poniżej zestawiono wyniki oceny pełnej całkowitej odpowiedzi patologicznej (*total pCR*) guza [REDACTED], stwierdzanej w przypadku braku komórek raka inwazyjnego w piersi i pachowych węzłach chłonnych.

**Tabela 10.**  
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR); [REDACTED]

Badanie	Interwencja	N	n (%)		
HannaH		260	102 (39,2)		
		263	90 (34,2)		
ABCSG-24		44	15 (34,1)		
		49	12 (24,5)		
MDACC		23	15† (65,2)		
		19	5† (26,3)		
NOAH		117	45 (38,5)		
		118	23 (19,5)		
REMAGUS 02		62	16 (25,8)		
		58	11 (19,0)		

† Obliczono na podstawie dostępnych danych



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

Poniżej zestawiono wyniki oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), tj. uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi klinicznej

**Tabela 11.**  
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);

Badanie	Interwencja	N	n (%)		
HannaH		258*	225 (87,2)		
		260*	231 (88,8)		
MDACC		23	22‡ (95,7)		
		19	18‡ (94,7)		
NOAH**		117	102 (87,2)		
		118	87 (73,7)		

REMGUS 02		62	48† (77,4)		
		58	50† (86,2)		

\* Wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

\*\* Podano wyniki dla populacji ITT (publikacja *Gianni 2010*)

‡ Obliczono jako sumę pacjentów, u których wystąpiła CR i PR w badaniu fizykalnym

† Obliczono na podstawie dostępnych danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 7.2.4. Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)

Poniżej zestawiono wyniki oceny całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR) guza

**Tabela 12.**

**Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)
HannaH		258*	56 (21,7)
		260*	55 (21,2)
MDACC		23	21** (91,3)
		19	9 (47,4)
REMGUS 02		62	21† (33,9)
		58	13† (22,4)

\* Wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

\*\* Liczbę 21 podano w tabeli (ocena fizykalna) opisującej wyniki w publikacji *Buzdar 2005*, a w tekście publikacji: 20

† Obliczono na podstawie dostępnych danych

[Redacted text]

[Redacted text]

### 7.2.5. Brak progresji choroby (choroba co najmniej stabilna)

Poniżej zestawiono wyniki oceny prawdopodobieństwa braku progresji choroby (tj. wystąpienia co najmniej klinicznej stabilizacji choroby) [Redacted text]

Liczebności osób, u których wystąpił ten punkt końcowy uzyskano sumując raportowane w publikacjach liczby pacjentek, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub u których wystąpiła stabilizacja choroby.

**Tabela 13.**  
Brak progresji choroby (co najmniej SD); [Redacted text]

Badanie	Interwencja	N	n (%)		
HannaH	[Redacted]	258*	241 (93,4)		
	[Redacted]	260*	241 (92,7)		
MDACC	[Redacted]	23	22 (95,7)		
	[Redacted]	19	18 (94,7)		

\* Wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

[Redacted text]

[Redacted text block]

### 7.2.6. Progresja choroby (PD)

Poniżej zestawiono wyniki oceny klinicznej progresji choroby (PD)

**Tabela 14.**  
**Progresja choroby (PD);**

Badanie	Interwencja	N	n (%)		
HannaH		258*	6 (2,3)		
		260*	5 (1,9)		
MDACC		23	0 (0,0)		
		19	1 (5,3)		

\* Wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

[Redacted text block]

### 7.3. Bezpieczeństwo

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA oraz według częstości, ciężkości i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich rodzaj (ogółem). W analizie przyjęto termin „zdarzenie niepożądane” z wyjątkiem zdarzeń ocenionych przez autorów badania jako związanych ze stosowaną interwencją, które określono jako „działania niepożądane”.

#### 7.3.1. Zgony

Zestawienie zgonów odnotowanych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej. W publikacji z badania HannaH podano zarówno zgony związane, jak i niezwiązane z leczeniem, w badaniu ABCSG-24 – informację o zgonach ogółem, a w pozostałych badaniach – wyłącznie informacje o zgonach związanych z leczeniem.

Tabela 15.

Zgony

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<i>Działania niepożądane prowadzące do zgonu</i>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	0 (0,0)		
<i>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, niezwiązane z leczeniem</i>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	1 (0,3)		
<i>Zgony</i>	ABCSG-24		21	b.d.*		
			25	b.d.*		

<b>Działania niepożądane prowadzące do zgonu</b>	<b>H2269s</b>		15	0 (0,0)		
			15	0 (0,0)		
	<b>MDACC</b>		23	0 (0,0)		
			19	0 (0,0)		
	<b>REMAGUS 02</b>		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		

\* Wg publikacji ogółem w badaniu wystąpiły 3 zgony: 2 u leczonych EPI/DXL i 1 wśród leczonych EPI/DXL+CAP, nie podano jednak, czy i które zgony wystąpiły u chorych na raka HER2 "dodatniego" (prawdopodobnie zgony nie wystąpiły w grupach [redacted])

### 7.3.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem, ocenione w badaniach włączonych do analizy wg częstości, ciężkości lub stopnia nasilenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
Zdarzenia niepożądane ogółem – wg częstości, ciężkości i stopnia nasilenia [redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Wystąpienie <math>\geq 1</math> zdarzenia niepożądanego</b>	<b>HannaH</b>		297	289 (97,3)		
			298	280 (94,0)		
<b>Wystąpienie <math>\geq 1</math> zdarzenia niepożądanego 3-5 st.</b>	<b>HannaH</b>		297	154 (51,9)		
			298	155 (52,0)		
<b>Wystąpienie <math>\geq 1</math> ciężkiego zdarzenia niepożądanego</b>	<b>HannaH</b>		297	62 (20,9)		
			298	37 (12,4)		

<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	<b>NOAH</b>		115	113 (98,3)		
			113	113 (100)		
<b>Ciężkie, nieoczekiwane zdarzenia niepożądane</b>	<b>REMGUS 02</b>		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	35‡ (n.d.)		
			25	18‡ (n.d.)		
<b>Zdarzenia niepożądane 3-4 st.</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	b.d.		
			25	b.d.		

‡ Liczba zdarzeń

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

### 7.3.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.  
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	HannaH		297	24 (8,1)
			298	13 (4,4)
<b>Ciężkie zapalenie tkanki łącznej†</b>	HannaH		297	2 (0,7)
			298	0 (0,0)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	20 (6,7)
			298	15 (5,0)
<b>Zapalenie tkanki łącznej† <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	3 (1,0)
			298	0 (0,0)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze 3 st. występujące u <math>&gt;5</math> pacjentek</b>	ABCSG-24		21	3‡ (n.d.)
			25	3‡ (n.d.)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze 4 st. występujące u <math>&gt;5</math> pacjentek</b>	ABCSG-24		21	0‡ (n.d.)
			25	0‡ (n.d.)
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze występujące u <math>&gt;2</math> pacjentek</b>	ABCSG-24		43	3‡ (n.d.)
			48	3‡ (n.d.)
<b>Infekcje 3-4 st.</b>	NOAH		115	0 (0,0)
			113	0 (0,0)
<b>Infekcje nie neutropeniczne</b>	MDACC		23	7 (30,4)
			19	4 (21,1)

‡ Liczba zdarzeń

† Wg MedDRA jest to zdarzenie zakwalifikowane do zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, jednak autorzy badania uznali, że jest to zdarzenie wywołane infekcją bakteryjną i powinno zostać uwzględnione jako zakażenie lub zarażenie pasożytnicze

### 7.3.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.  
Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem</b>	HannaH		297	21 (7,1)		
			298	19 (6,4)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	105 (35,4)		
			298	110 (36,9)		
<b>Niedokrwistość <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	3 (1,0)		
<b>Leukopenia <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	12 (4,0)		
			298	17 (5,7)		
<b>Neutropenia</b>	HannaH		297	131 (44,1)		
			298	138 (46,3)		
<b>Ciężka neutropenia</b>	HannaH		297	7 (2,4)		
			298	9 (3,0)		
<b>Neutropenia <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	86 (29,0)		
			298	99 (33,2)		
<b>Ciężka gorączka neutropeniczna</b>	HannaH		297	13 (4,4)		
			298	10 (3,4)		

<b>Gorączka neutropeniczna <math>\geq 3</math> st.</b>	<b>HannaH</b>		297	17 (5,7)		
			298	10 (3,4)		
<b>Granulocytopenia <math>\geq 3</math> st.</b>	<b>HannaH</b>		297	4 (1,3)		
			298	6 (2,0)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego <math>\geq 3</math> st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>						
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego 3 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	18 $\ddagger$ (n.d.)		
			25	26 $\ddagger$ (n.d.)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego 4 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	14 $\ddagger$ (n.d.)		
			25	11 $\ddagger$ (n.d.)		
<b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego występujące u &gt;2 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		43	5 $\ddagger$ (n.d.)		
			48	2 $\ddagger$ (n.d.)		
<b>Neutropenia 3-4 st.</b>	<b>NOAH</b>		115	3 (2,6)		
			113	5 (4,4)		
<b>Neutropenia 3 st.</b>	<b>REMAGUS 02 /EC/</b>		62	16 (25,8)		
			58	16 (27,6)		
	<b>REMAGUS 02 /DXL/</b>		62	9 (14,5)		
			58	9 (15,5)		
<b>Neutropenia 4 st.</b>	<b>MDACC</b>		23	21 (91,3)		
			19	11 (57,9)		
	<b>REMAGUS 02 /EC/</b>		62	16 (25,8)		
			58	22 (37,9)		
	<b>REMAGUS 02 /DXL/</b>		62	28 (45,2)		
			58	19 (32,8)		
<b>Neutropenia 1 i 2 st.</b>	<b>REMAGUS 02 /EC/</b>		62	22 (35,5)		
			58	12 (20,7)		
	<b>REMAGUS 02 /DXL/</b>		62	5 (8,0)		
			58	6 (10,4)		
<b>Gorączka neutropeniczna 3-4 st.</b>	<b>NOAH</b>		115	2 (1,7)		
			113	2 (1,8)		
<b>-</b>	<b>REMAGUS</b>		62	5 (8,1)		

<b>neutropeniczna 3 st.</b>	<b>02 /EC/</b>		58	3 (5,2)		
	<b>REMAGUS 02 /DXL/</b>		62	11 (17,7)		
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	<b>MDACC</b>		58	7 (12,0)		
			23	8 (34,8)		
<b>Gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji</b>	<b>MDACC</b>		19	8 (42,1)		
			23	3 (13,0)		
<b>Infekcje neutropeniczne</b>	<b>MDACC</b>		19	1 (5,3)		
			23	5 (21,7)		
<b>Zmniejszenie dawek chemioterapii w wyniku neutropenii</b>	<b>MDACC</b>		19	3 (15,8)		
			23	10 (43,5)		
			19	5 (26,3)		

### 7.3.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ≥3 st., występujące u ≥1% pts</b>	<b>HannaH</b>		297	3 (1,0)		
			298	8 (2,7)		

<b>Hiperglikemia ≥3 st.</b>	<b>HannaH</b>		297	2 (0,7)		
			298	3 (1,0)		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania 3 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	1‡ (n.d.)		
			25	2‡ (n.d.)		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania 4 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	0‡ (n.d.)		
			25	1‡ (n.d.)		

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.6. Zaburzenia układu nerwowego

Częstości występowania zaburzeń układu nerwowego, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.  
Zaburzenia układu nerwowego;

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Badanie</b>	<b>Interwencja</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>		
<b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem</b>	<b>HannaH</b>		297	3 (1,0)		
			298	0 (0,0)		
<b>Zaburzenia układu nerwowego 3 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	2‡ (n.d.)		
			25	2‡ (n.d.)		

<b>Zaburzenia układu nerwowego 4 st., występujące u &gt;5 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		21	0‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
<b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego, występujące u &gt;2 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		43	0‡ (nd)		
			48	1‡ (nd)		

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.7. Zaburzenia kardiologiczne

Częstości występowania zaburzeń kardiologicznych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
Zaburzenia serca;

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Badanie</b>	<b>Interwencja</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>		
<b>Ciężkie zaburzenia serca ogółem</b>	<b>HannaH</b>		297	4 (1,3)		
			298	2 (0,7)		
<b>Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA II</b>	<b>HannaH</b>		297	2 (0,7)		
			298	0 (0,0)		
<b>Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA III i IV</b>	<b>HannaH</b>		297	0 (0,0)		
			298	0 (0,0)		
<b>Obniżenie LVEF*</b>	<b>HannaH</b>		297	7 (2,4)		
			298	6 (2,1)		
<b>Zaburzenia czynności serca</b>	<b>NOAH</b>		115	13 (11,3)		
			113	12 (10,6)		

Zaburzenia czynności serca 3 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	2‡ (n.d.)		
			25	2‡ (n.d.)		
Zaburzenia czynności serca 4 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	3‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Ciężkie zaburzenia czynności serca, występujące u >2 pacjentek	ABCSG-24		43	1‡ (n.d.)		
			48	1‡ (n.d.)		
Niewydolność serca 3 st., występująca u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	0‡ (n.d.)		
			25	1‡ (n.d.)		
Niewydolność serca 4 st., występująca u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	0‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Zastoinowa niewydolność serca	MDACC		23	0 (0,0)		
			19	0 (0,0)		
Dysfunkcja lewej komory 3 st., występująca u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	1‡ (n.d.)		
			25	1‡ (n.d.)		
Dysfunkcja lewej komory 4 st., występująca u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	2‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Dysfunkcja lewej komory	NOAH		115	2 (1,7)		
			113	0 (0,0)		
Dysfunkcja lewej komory 3 i 4 st.	NOAH		115	2 (1,7)		
			113	0 (0,0)		
Zaburzenia funkcji rozkurczowej 3 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	1‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Zaburzenia funkcji rozkurczowej 4 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	1‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Zmniejszenie LVEF o >10%	MDACC		23	7 <sup>£</sup> (30,4)		
			19	5 <sup>££</sup> (26,3)		

Zmniejszenie LVEF w czasie trwania leczenia oraz okresu obserwacji NCI-CT st. 0	NOAH		115	84 (73)		
			113	94 (83,2)		
Zmniejszenie LVEF w czasie trwania leczenia oraz okresu obserwacji NCI-CT st. 1 <sup>††</sup>	NOAH		115	26 (22,6)		
			113	18 (15,9)		
Zmniejszenie LVEF w czasie trwania leczenia oraz okresu obserwacji NCI-CT st. 2 <sup>†††</sup>	NOAH		115	2 (1,7)		
			113	1 (0,9)		
Zmniejszenie LVEF w czasie trwania leczenia oraz okresu obserwacji NCI-CT st. 3 <sup>•</sup>	NOAH		115	2 (1,7)		
			113	0 (0,0)		
Zmniejszenie LVEF do <50%	REMAGUS 02 /EC/		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		
	REMAGUS 02 /DXL/		62	1 (1,61)		
			58	0 (0,0)		
Tachykardia	NOAH		115	4 (3,5)		
			113	4 (3,5)		
Tachykardia zatokowa	NOAH		115	0 (0,0)		
			113	1 (0,9)		
Bradykardia	NOAH		115	0 (0,0)		
			113	1 (0,9)		
Dusznicza bolesna	NOAH		115	5 (4,3)		
			113	5 (4,4)		
Arytmia	NOAH		115	1 (0,9)		
			113	0 (0,0)		
Kołatanie serca	NOAH		115	3 (2,6)		
			113	2 (1,8)		

† U żadnej z pacjentek nie wystąpiło obniżenie LVEF do poziomu poniżej normy (tj. 55-60%)

‡ Liczba zdarzeń

# Obniżenie o co najmniej 10% względem wartości początkowych, do mniej niż 50%

†† Zmniejszenie o 10% lub więcej, lecz mniej niż 20% wartości początkowej

††† Bezobjawowe zmniejszenie do dolnej granicy normy lub 20% lub więcej wartości wyjściowej

• Zastoinowa niewydolność serca, odpowiedź na leczenie

€ U 3 pacjentek nastąpiła poprawa LVEF w okresie obserwacji

€€ U 2 pacjentek nastąpiła poprawa LVEF w okresie obserwacji

### 7.3.8. Zaburzenia naczyniowe

Częstości występowania zaburzeń naczyniowych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.  
Zaburzenia naczyniowe;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem</b>	HannaH		297	3 (1,0)		
			298	1 (0,3)		
<b>Zaburzenia naczyniowe <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	11 (3,7)		
			298	6 (2,0)		
<b>Nadciśnienie <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	5 (1,7)		
			298	1 (0,3)		
<b>Ciężkie zaburzenia naczyniowe, występujące u <math>&gt;2</math> pacjentek</b>	ABC SG-24		43	1 $\ddagger$ (nd)		
			48	0 $\ddagger$ (nd)		

^ Dane obliczono na podstawie dostępnych danych

### 7.3.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<i>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem</i>	HannaH		297	4 (1,3)		
			298	0 (0,0)		
<i>Ciężkie, odoskrzelowe zapalenie płuc</i>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	2 (0,7)		
<i>Ciężki wysięk opłucnowy</i>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	0 (0,0)		
<i>Ciężkie zapalenie migdałków</i>	HannaH		297	3 (1,0)		
			298	0 (0,0)		
<i>Ciężkie zapalenie płuc</i>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	2 (0,7)		
<i>Ciężka zatorowość płucna</i>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	0 (0,0)		
<i>Zapalenie płuc 3-4 st.</i>	NOAH		115	1 (0,9)		
			113	0 (0,0)		
<i>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, występujące u &gt;2 pacjentek</i>	ABCSG-24		43	3‡ (n.d.)		
			48	0‡ (n.d.)		

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.10. Zaburzenia żołądka i jelit

Częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.  
Zaburzenia żołądka i jelit;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem</b>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	4 (1,3)		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	17 (5,7)		
			298	19 (6,4)		
<b>Biegunka <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	8 (2,7)		
			298	8 (2,7)		
<b>Biegunka</b>	HannaH		297	100 (33,7)		
			298	109 (36,6)		
<b>Nudności <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	4 (1,3)		
			298	4 (1,3)		
<b>Nudności</b>	HannaH		297	144 (48,5)		
			298	145 (48,7)		
<b>Wymioty <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	6 (2,0)		
<b>Zapalenie jamy ustnej <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	3 (1,0)		
			298	1 (0,3)		
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 st. występujące u &gt;5 pacjentek</b>	ABC SG-24		21	9# (n.d.)		
			25	6# (n.d.)		

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 4 st. występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	1‡ (n.d.)		
			25	1‡ (n.d.)		
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe występujące u >2 pacjentek	ABCSG-24		43	3‡ (n.d.)		
			48	1‡ (n.d.)		
Biegunka 3 i 4 st.	REMGUS 02		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		
	NOAH		115	1 (0,9)		
			113	4 (3,5)		
Biegunka 1 i 2 st.	REMGUS 02 /EC/		62	6 (9,7)		
			58	7 (12,0)		
	REMGUS 02 /DXL/		62	12 (19,3)		
			58	16 (27,6)		
Zapalenie jamy ustnej 3 i 4 st.	NOAH		115	1 (0,9)		
			113	4 (3,5)		
Zapalenie śluzówki 3 i 4 st.	REMGUS 02 /EC/		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		
	REMGUS 02 /DXL/		62	2 (3,2)		
			58	4 (6,9)		
Zapalenie śluzówki 1 i 2 st.	REMGUS 02 /EC/		62	17 (27,4)		
			58	17 (29,3)		
	REMGUS 02 /DXL/		62	22 (35,5)		
			58	31 (39,6)		

‡ Liczba zdarzeń

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

### 7.3.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25.**  
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</i>	HannaH		297	7 (2,4)		
			298	12 (4,0)		
<i>Łysienie <math>\geq 3</math> st.</i>	HannaH		297	4 (1,3)		
			298	6 (2,0)		
<i>Łysienie</i>	HannaH		297	186 (62,6)		
			298	187 (62,8)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 3 st. występujące u <math>&gt;5</math> pacjentek</i>	ABCSG-24		21	1 $\pm$ (nd)		
			25	5 $\pm$ (nd)		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 4 st. występujące u <math>&gt;5</math> pacjentek</i>	ABCSG-24		21	2 $\pm$ (nd)		
			25	0 $\pm$ (nd)		
<i>Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej występujące u <math>&gt;2</math> pacjentek</i>	ABCSG-24		43	0 $\pm$ (nd)		
			48	0 $\pm$ (nd)		
<i>Zaburzenia skóry i paznokci 4 st.</i>	REMAGUS O2 /EC/		62	0 (0,0)		
			58	0 (0,0)		
	REMAGUS O2 /DXL/		62	2 (3,2)		
			58	0 (0,0)		

<b>Zaburzenia skóry i paznokci 3 st.</b>	<b>REMAGUS O2 /EC/</b>		62	0 (0,0)		
			58	1 (1,7)		
	<b>REMAGUS O2 /DXL/</b>		62	2 (3,2)		
			58	0 (0,0)		
<b>Zaburzenia skóry i paznokci 1 i 2 st.</b>	<b>REMAGUS O2 /EC/</b>		62	3 (4,8)		
			58	3 (5,1)		
	<b>REMAGUS O2 /DXL/</b>		62	13 (21,0)		
			58	12 (20,7)		

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.  
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	<b>HannaH</b>		297	6 (2,0)		
			298	6 (2,0)		
<b>Bóle pleców <math>\geq 3</math> st.</b>	<b>HannaH</b>		297	1 (0,3)		
			298	3 (1,0)		
<b>Bóle kości <math>\geq 3</math> st.</b>	<b>HannaH</b>		297	3 (1,0)		
			298	0 (0,0)		

<b>Bóle stawów 3-4 st.</b>	<b>NOAH</b>		115	0 (0,0)		
			113	3 (2,7)		
<b>Bóle mięśni 3-4 st.</b>	<b>NOAH</b>		115	1 (0,9)		
			113	1 (0,9)		
<b>Neuropatia obwodowa 3-4 st.</b>	<b>NOAH</b>		115	1 (0,9)		
			113	2 (1,8)		

### 7.3.13. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstości występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ≥3 st., występujące u ≥1% chorych</b>	<b>HannaH</b>		297	12 (4,0)		
			298	12 (4,0)		
<b>Nieregularne miesiączki ≥3 st.</b>	<b>HannaH</b>		297	5 (1,7)		
			298	7 (2,3)		
<b>Brak miesiączki ≥3 st.</b>	<b>HannaH</b>		297	3 (1,0)		
			298	4 (1,3)		

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

Częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**  
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem</b>	HannaH		297	4 (1,3)		
			298	0 (0,0)		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <math>\geq 3</math> st., występujące u <math>\geq 1\%</math> chorych</b>	HannaH		297	8 (2,7)		
			298	11 (3,7)		
<b>Stany w miejscu podania <math>\leq 2</math> st.</b>	HannaH		297	33 (11,1)*		
			298	0 (0,0)**		
<b>Zmęczenie <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	5 (1,7)		
<b>Zmęczenie</b>	HannaH		297	67 (22,6)		
			298	79 (26,5)		
<b>Astenia <math>\geq 3</math> st.</b>	HannaH		297	1 (0,3)		
			298	4 (1,3)		
<b>Astenia</b>	HannaH		297	73 (24,6)		
			298	75 (25,2)		

Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, występujące u >2 pacjentek	ABCSG-24		43	14‡ (n.d.)		
			48	1‡ (n.d.)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 3 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	0‡ (n.d.)		
			25	1‡ (n.d.)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 4 st., występujące u >5 pacjentek	ABCSG-24		21	1‡ (n.d.)		
			25	0‡ (n.d.)		
Zmęczenie 3 i 4 st.	REMGUS 02 /EC/		62	0 (0,0)		
			58	2 (3,4)		
	REMGUS 02 /DXL/		62	0 (0,0)		
			58	2 (3,4)		
Zmęczenie 1 i 2 st.	REMGUS 02 /EC/		62	43 (69,4)		
			58	42 (72,5)		
	REMGUS 02 /DXL/		62	43 (69,3)		
			58	35 (60,4)		

‡ Liczba zdarzeń

\* Z wyjątkiem dwóch przypadków w 2. stopniu nasilenia, pozostałe zdarzenia były w 1. stopniu nasilenia

\*\* W badaniu podano jedynie częstość występowania tego zdarzenia w grupie ██████████, przyjęto więc, że w grupie ██████████ takie zdarzenie nie wystąpiło

### 7.3.15. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Częstości występowania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.  
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<i>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych <math>\geq 3</math> st., które wystąpiły u <math>\geq 1\%</math> chorych</i>	HannaH		297	5 (1,7)		
			298	7 (2,3)		
<i>Podniesiony poziom AIAT <math>\geq 3</math> st.</i>	HannaH		297	2 (0,7)		
			298	3 (1,0)		
<i>Podniesiony poziom AspAT <math>\geq 3</math> st.</i>	HannaH		297	0 (0,0)		
			298	3 (1,0)		
<i>Ciężkie nieprawidłowości, występujące u &gt;2 pacjentek</i>	ABCSG-24		43	0 (0,0)		
			48	0 (0,0)		

<b>Nieprawidłowe stężenie troponiny-T</b>	<b>MDACC</b>		23	1 (4,3)		
			19	0 (0,0)		

### 7.3.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częstości występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**  
**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)		
<b>Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem</b>	<b>HannaH</b>		297	3 (1,0)		
			298	4 (1,3)		
<b>Infekcje rany pooperacyjnej</b>	<b>HannaH</b>		297	2 (0,7)		
			298	0 (0,0)		
<b>Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, występujące u &gt;2 pacjentek</b>	<b>ABCSG-24</b>		43	2‡ (n.d.)		
			48	3‡ (n.d.)		

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.17. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31.**  
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, występujące u &gt;2 pacjentek</i>	ABCSG-24		43	1‡ (nd)
			48	1‡ (nd)

‡ Liczba zdarzeń

### 7.3.18. Zaburzenia psychiczne

Częstości występowania zaburzeń psychicznych, ocenionych w badaniach włączonych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32.**  
Zaburzenia psychiczne;

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
<i>Ciężkie zaburzenia psychiczne, występujące u &gt;2 pacjentek</i>	ABCSG-24		43	0‡ (n.d.)
			48	0‡ (n.d.)

‡ Liczba zdarzeń

## 8. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych, [REDACTED], opublikowanych w okresie 2010 – 12.2013: *Dent 2013* [24], *Moja 2012 (Cochrane Review)* [25], *Petrelli 2011* [26], *Valachis 2011* [27], *Chang 2010* [28].

Zestawienie badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej, włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych, przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33.**  
Zestawienie RCT [REDACTED], włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Zakres czasowy wyszukiwania	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02	Inne?
<i>Dent 2013</i>	Do 2011†	✓*		✓	✓	✓	NIE
<i>Moja 2012</i>	Styczeń 1996 – luty 2010			✓	✓		NIE
<i>Petrelli 2011</i>	Do 30 maja 2010			✓	✓		NIE
<i>Valachis 2011</i>	Do lipca 2010	✓*	✓	✓	✓	✓	NIE
<i>Chang 2010</i>	2002 - 2008		✓*	✓	✓		NIE

† Bazy PubMed i Biosis – bez limitów czasowych, abstrakty konferencyjne - 2000-2011

\* Dane z doniesień konferencyjnych (publikacje niedostępne w okresie opracowywania danego przeglądu)

Powyższe zestawienie potwierdza kompletność przeprowadzonego wyszukiwania własnego. Następujące badania z randomizacją, [REDACTED], [REDACTED], uwzględnione w cytowanych przeglądach (ogółem), zostały wyłączone z własnej analizy klinicznej na etapie selekcji streszczeń lub pełnych tekstów publikacji, z następujących powodów: [REDACTED]

[REDACTED]; inne (*Mittendorf 2008* – abstrakt

konferencyjny<sup>6</sup>). Uwzględnienie wymienionych badań w opublikowanych przeglądach systematycznych wynikało z ich szerszego zakresu (np. ocena porównawcza różnych terapii anty-HER2), w porównaniu z zakresem niniejszej analizy klinicznej. Różnice w zakresie włączonych badań pomiędzy poszczególnymi przeglądami wynikają też ze zróżnicowania kryteriów włączenia, np. odnośnie uwzględniania bądź niewzględniania wyników badań nieopublikowanych.

Pomimo zróżnicowanego zakresu włączonych danych naukowych wnioski z opublikowanych przeglądów systematycznych są zbieżne. [redacted]

[redacted]

[redacted]

Zestawienie wyników i wniosków z opublikowanych przeglądów, [redacted], przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>6</sup> Cytowane badanie prawdopodobnie nie jest badaniem z randomizacją, jednak ze względu na niedostępność tego doniesienia konferencyjnego nie było możliwości zweryfikowania jego metodyki

Tabela 34.

## Opublikowane przeglądy systematyczne – wyniki i wnioski;

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Dent</b> <b>2013</b>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej terapii anty-HER2 w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przeszukane źródła:</b> PubMed, Biosis oraz ręczne przeszukiwanie takich stron internetowych jak: ASCO, SABCs, ECCO, ESMO, EBCC, St. Gallen (doniesienia konferencyjne).</p>	<p><b>Populacja:</b> chore na raka piersi HER2 "dodatniego".</p> <p><b>Interwencja:</b> terapia anty-HER2.</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pCR, toksyczność.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania II i III fazy.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono 50 badań, [redacted]</p> <p><b>Wyniki:</b> Nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników (synteza narracyjna). W 4 włączonych RCT odnotowano wzrost częstości pCR w wyniku [redacted] względem [redacted] (26-65% vs 19-27%). Efekt wydaje się względnie niezależny od typu zastosowanej chemioterapii.</p> <p><b>Wnioski:</b> Wyniki przeprowadzonych badań przyczyniły się do tego, że leczenie przedoperacyjne z wykorzystaniem trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią stało się standardem postępowania u pacjentek z nieuogólnionym rakiem piersi.</p>
<b>Moja</b> <b>2012</b>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej terapii trastuzumabem, stosowanej oprócz standardowej chemioterapii (jednocześnie lub sekwencyjnie) u chorych na raka piersi HER2 "dodatniego".</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><b>Przeszukane źródła:</b> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Biosis, Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register, TOXNET oraz ASCO. Dodatkowo przeszukano: <i>Current Problems in Pharmacovigilance</i>, <i>Australian Adverse Drug Reactions Bulletin</i>, <i>European Public Assessment Reports from the European Medicines Evaluation Agency</i>, <i>MedWatch</i>.</p>	<p><b>Populacja:</b> chorych na raka piersi HER2 "dodatniego" (wczesnego lub miejscowo zaawansowanego), bez względu na wiek, status menopauzalny, status węzłów chłonnych czy receptorów hormonalnych.</p> <p><b>Interwencja:</b> TRAS podawany po w skojarzeniu ze standardową CTH.</p> <p><b>Komparatory:</b> CTH (taka sama jak w grupie interwencji) bez TRAS.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS (w populacji ITT), DFS, toksyczność kardiologiczna (w populacji PP), nawrót guza (jeśli dostępne były dane dla OS i DFS), inna toksyczność (definiowana na podstawie kryteriów WHO i NCI, w populacji PP), przerzuty do mózgu jako pierwszy objaw nawrotu choroby, zgony związane z zastosowanym leczeniem, jakość życia.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono 8 badań RCT, [redacted]</p> <p><b>Wyniki:</b> Przeprowadzone metaanalizy obejmowały łącznie wyniki z badań dot. leczenia przed- i pooperacyjnego. Nie przeprowadzono odrębnej metaanalizy dla badań dot. leczenia przedoperacyjnego.</p> <p><b>Wnioski (wspólne dla terapii przed- i pooperacyjnej):</b> Trastuzumab znacząco poprawia wynik w zakresie OS i DFS u chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2+. Jednocześnie dodanie TRAS istotnie podwyższa ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca czy spadku LVEF. Badania, w których TRAS był podawany jednocześnie lub po terapii nie różniły się istotnie pod względem efektywności klinicznej. Krótszy czas trwania terapii może zmniejszyć kardiotoxyczność oraz utrzymać efektywność, jednakże na chwilę obecną nie ma wystarczających dowodów, które by to potwierdziły (w badaniach brała udział mała próba pacjentek). Ze względu na częste występowanie małych guzów, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, w populacji starszych pacjentek, decyzja o rozpoczęciu leczenia trastuzumabem powinna być poprzedzona dyskusją z pacjentką, na temat korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski†																								
<p><b>Petrelli 2011</b></p>	<p><b>Cel:</b> ocena korzyści z dodania trastuzumabu do chemioterapii przedoperacyjnej opartej na antracyklinach u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przeszukane źródła:</b> MEDLINE, oraz ASCO.</p>	<p><b>Populacja:</b> chore na raka piersi potwierdzonego badaniem patologicznym, wcześniej nielezione. <b>Interwencja:</b> [redacted] <b>Komparatory:</b> [redacted] <b>Punkty końcowe:</b> pCR w piersi i węzłach chłonnych, OS, DFS lub EFS, toksyczność kardjologiczna 3/4 st. <b>Metodyka:</b> badania RCT.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono 2 badania RCT (N=277). <b>Wyniki (metaanaliza):</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność, wybrany model</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pCR (total)</td> <td>2,07 (1,41; 3,03)</td> <td>p =0,63, fixed</td> </tr> <tr> <td>Wznowa (DFS/EFS)</td> <td>0,67 (0,48; 0,94)</td> <td>p =0,22, fixed</td> </tr> <tr> <td>Zgon (OS)</td> <td>0,67 (0,39; 1,15)</td> <td>p =0,57, fixed</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia sercowe 3/4 st.</td> <td>1,09 (0,60; 1,98)</td> <td>p =0,89, fixed</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b> Dodanie trastuzumabu [redacted] podwaja prawdopodobieństwo uzyskania pCR w piersi i węzłach chłonnych w porównaniu z zastosowaniem [redacted]. Ponadto, trastuzumab istotnie obniża ryzyko wznowy, jak również nie zwiększa ryzyka wystąpienia toksyczności sercowej pomimo jednoczesnego stosowania z antracyklinami. Największe korzyści zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych na miejscowo-zaawansowanego raka piersi.</p>	Punkt końcowy	RR (95% CI)	Heterogeniczność, wybrany model	pCR (total)	2,07 (1,41; 3,03)	p =0,63, fixed	Wznowa (DFS/EFS)	0,67 (0,48; 0,94)	p =0,22, fixed	Zgon (OS)	0,67 (0,39; 1,15)	p =0,57, fixed	Zdarzenia sercowe 3/4 st.	1,09 (0,60; 1,98)	p =0,89, fixed									
Punkt końcowy	RR (95% CI)	Heterogeniczność, wybrany model																									
pCR (total)	2,07 (1,41; 3,03)	p =0,63, fixed																									
Wznowa (DFS/EFS)	0,67 (0,48; 0,94)	p =0,22, fixed																									
Zgon (OS)	0,67 (0,39; 1,15)	p =0,57, fixed																									
Zdarzenia sercowe 3/4 st.	1,09 (0,60; 1,98)	p =0,89, fixed																									
<p><b>Valachis 2011</b></p>	<p><b>Cel:</b> ocena korzyści i ryzyka dodania trastuzumabu do chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka piersi HER2 "dodatniego". <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przeszukane źródła:</b> MEDLINE, CENTRAL, ASCO, SABCs, ECC oraz bibliografia włączonych publikacji.</p>	<p><b>Populacja:</b> chore na raka piersi HER2 "dodatniego". <b>Interwencja:</b> [redacted] <b>Komparatory:</b> [redacted] <b>Punkty końcowe:</b> pCR [I-rzędowy], wskaźnik zabiegów oszczędzających, toksyczność (neutropenia 3/4 st, nasilenia, gorączka neutropeniczna, zdarzenia sercowe, zastoinowa niewydolność serca, zgony związane z zastosowanym leczeniem). <b>Metodyka:</b> badania RCT II i III fazy (publikacje i doniesienia konferencyjne)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Włączono 5 badań RCT (N=515). <b>Wyniki (metaanaliza):</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Heterogeniczność, wybrany model</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pCR [5 RCT]</td> <td>1,85 (1,39; 2,46)</td> <td>p =0,53, fixed</td> </tr> <tr> <td>BCS [4 RCT]</td> <td>0,98 (0,80; 1,19)</td> <td>p =0,75, fixed</td> </tr> <tr> <td>neutropenia 3/4 stopnia nasilenia [3 RCT]</td> <td>0,95 (0,45; 2,03)</td> <td>I<sup>2</sup>=0, b.d.</td> </tr> <tr> <td>gorączka neutropeniczna [3 RCT]</td> <td>1,02 (0,53; 1,94)</td> <td>I<sup>2</sup>=0, b.d.</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia sercowe [4 RCT]</td> <td>1,16 (0,66; 2,06)</td> <td>I<sup>2</sup>=0, b.d.</td> </tr> <tr> <td>zastoinowa niewydolność serca [4 RCT]</td> <td>Nie obliczono</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>zgony związane z zastosowanym leczeniem [3 RCT]</td> <td>Nie obliczono</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b> Dodanie TRAS do przedoperacyjnej CTH u chorych na raka piersi</p>	Punkt końcowy	RR (95% CI)	Heterogeniczność, wybrany model	pCR [5 RCT]	1,85 (1,39; 2,46)	p =0,53, fixed	BCS [4 RCT]	0,98 (0,80; 1,19)	p =0,75, fixed	neutropenia 3/4 stopnia nasilenia [3 RCT]	0,95 (0,45; 2,03)	I <sup>2</sup> =0, b.d.	gorączka neutropeniczna [3 RCT]	1,02 (0,53; 1,94)	I <sup>2</sup> =0, b.d.	zdarzenia sercowe [4 RCT]	1,16 (0,66; 2,06)	I <sup>2</sup> =0, b.d.	zastoinowa niewydolność serca [4 RCT]	Nie obliczono	-	zgony związane z zastosowanym leczeniem [3 RCT]	Nie obliczono	-
Punkt końcowy	RR (95% CI)	Heterogeniczność, wybrany model																									
pCR [5 RCT]	1,85 (1,39; 2,46)	p =0,53, fixed																									
BCS [4 RCT]	0,98 (0,80; 1,19)	p =0,75, fixed																									
neutropenia 3/4 stopnia nasilenia [3 RCT]	0,95 (0,45; 2,03)	I <sup>2</sup> =0, b.d.																									
gorączka neutropeniczna [3 RCT]	1,02 (0,53; 1,94)	I <sup>2</sup> =0, b.d.																									
zdarzenia sercowe [4 RCT]	1,16 (0,66; 2,06)	I <sup>2</sup> =0, b.d.																									
zastoinowa niewydolność serca [4 RCT]	Nie obliczono	-																									
zgony związane z zastosowanym leczeniem [3 RCT]	Nie obliczono	-																									

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski†
<p><b>Chang 2010</b></p>	<p><b>Cel:</b> przegląd danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu z chemioterapią przedoperacyjną u chorych na raka piersi HER2 "dodatniego".</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p><b>Przeszukane źródła:</b> PubMed, strony kongresów naukowych.</p>	<p><b>Populacja:</b> chore na raka piersi HER2 "dodatniego".</p> <p><b>Interwencja:</b> [redacted].</p> <p><b>Komparatory:</b> nie określono.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono.</p> <p><b>Metodyka:</b> nie określono.</p>	<p>HER2 "dodatniego" zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia pCR bez wystąpienia dodatkowej toksyczności. Na podstawie dostępnych dowodów, zastosowanie [redacted] u pacjentek z HER2+ rakiem piersi wydaje się oferować znaczne korzyści w zakresie pCR.</p> <p><b>Włączone badania:</b> Włączono (m.in.)* 3 badania RCT, [redacted]</p> <p><b>Wyniki:</b> Nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników uwzględnionych w przeglądzie badań klinicznych.</p> <p><b>Wnioski:</b> W porównaniu do zastosowania samej CTH, stosowanie TRAS z chemioterapią przedoperacyjną istotnie zwiększa wskaźnik pCR. Ponadto, w jednej z uwzględnionych prób (NOAH) zaobserwowano również poprawę w zakresie DFS i EFS. Zastosowanie trastuzumabu w terapii neoadjuwantowej jest ogółem dobrze tolerowane i nie jest związane z łagodnymi zdarzeniami sercowymi, jakie raportowano w związku ze stosowaniem trastuzumabu w innych przypadkach. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę pozytywnej rekomendacji NCCN.</p>

†

\* W analizie uwzględniono również badania bez randomizacji oraz badania bez grup kontrolnych

## 9. OGRANICZENIA

Ograniczenia niniejszej analizy klinicznej wynikają głównie z ograniczeń dostępnych danych.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia porównania

[1]:

- analizę oparto na jednym, niezaslepionym badaniu z randomizacją (HannaH);
- wyniki badania HannaH nie są ostateczne, część chorych jest jeszcze w trakcie trwania terapii (ponad połowa rozlosowanych chorych), a żadna z chorych włączonych do badania nie ukończyła jeszcze 2-letniego okresu obserwacji po zakończeniu terapii;
- w badaniu HannaH nie przedstawiono wyników dla wszystkich zakładanych wcześniej punktów końcowych, w tym przeżycia całkowitego lub czasu wolnego od choroby, ponieważ nie wystąpiła jeszcze liczba zdarzeń wystarczająca do przeprowadzenia analizy; wstępnie ocenę zaplanowano po 2 latach obserwacji od zakończenia leczenia, ale z uwagi na dobre rokowanie populacji badania, rozpatrywane jest wydłużenie okresu obserwacji (zgodnie z informacjami z publikacji).

Zidentyfikowano następujące ograniczenia porównania

- [Redacted text block]

- [redacted] przeprowadzono na podstawie jednego, niezaślepionego badania HannaH – ograniczenia tego porównania wyliczono w poprzednim akapicie;
- [redacted] przeprowadzono na podstawie 5 badań, w których nie zastosowano podwójnego zaślepienia (w 2 z nich przeprowadzono częściowo zaślepioną ocenę wyników), jedno z badań zostało przedwcześnie przerwane, ze względu na wykazanie istotnej przewagi skuteczności interwencji z trastuzumabem w analizie *interim*, w jednym z badań nie opisano metody randomizacji, co dodatkowo obniżyło ocenę jego wiarygodności;
- badania [redacted] wykazywały znaczną heterogeniczność kliniczną ale zrównoważenie charakterystyki demograficznej i klinicznej pomiędzy grupami badanymi a kontrolnymi było zadowalające [redacted];
- heterogeniczność definicji punktów końcowych bezpieczeństwa (poza zgonem) [redacted];
- w czasie publikacji badania HannaH ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od choroby nie była jeszcze możliwa (niewystarczająca ilość zdarzeń – *immature data*), [redacted], ponadto we wszystkich badaniach porównujących [redacted], w których oceniano przeżycie całkowite lub przeżycie wolne od choroby (H2269s, NOAH i REMAGUS 02), u pacjentek [redacted] zastosowano, lub zaoferowano jako opcję, pooperacyjne leczenie TRAS i.v. (jako adjuwant), w związku z czym wyniki długofalowej, porównawczej oceny przeżycia na podstawie tych badań nie byłyby miarodajne ze względu na tzw. *cross-over bias*;
- punkty końcowe ocenione w niniejszej analizie (patologiczna i kliniczna odpowiedź guza na leczenie), [redacted] w związku z czym wyniki niniejszej analizy w zakresie skuteczności nie są wrażliwe na wpływ *cross-over bias*, ale w dwóch badaniach (HannaH i NOAH) analizowano łącznie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia [redacted], a w badaniach H2269s i REMAGUS 02 analizowano w ten sposób wyniki oceny LVEF (ryzyko *cross-over bias*);
- [redacted];



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

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical analysis data, all obscured by black bars.]

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

[Redacted text block]

## 11. DYSKUSJA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Wyszukiwanie

Systematyczne wyszukiwanie badań [redacted] w leczeniu chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi opisano w analizie klinicznej pierwotnie przedłożonej przez wnioskodawcę [1]. Wyszukiwanie własne, w którym zastosowano strategię pozwalającą zidentyfikować RCT, w których stosowano trastuzumab, bez względu na drogę podania, potwierdziło, że jedynym dotąd opublikowanym badaniem z randomizacją [redacted] u chorych na raka piersi HER2 "dodatniego" jest RCT HannaH.

Wyszukiwanie pierwotnych badań z randomizacją, opublikowanych do 2009 roku zostało oparte na wyszukiwaniu przeprowadzonym przez autorów przeglądu *Cochrane Collaboration – Moja 2012* [25]. Spośród 5 odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających przedmiotową interwencję, pracę *Moja 2012* wybrano ze względu na spełnienie wszystkich wymagań formalnych, dotyczących raportowania przeprowadzonego wyszukiwania (tj. dokładnego opisu przeprowadzonego wyszukiwania, przedstawienia diagramu obrazującego proces selekcji i przedstawienia listy publikacji wykluczonych) oraz ze względu na przeszukanie wszystkich wymaganych wytycznymi AOTM baz danych i zastosowanie wysokiej jakości, czulej strategii wyszukiwania, z uwzględnieniem haseł MeSH i słów wyszukiwanych w innych polach rekordów. Do przeglądu *Moja 2012* włączono 8 badań z randomizacją, porównujących [redacted]

Przeanalizowano również listę publikacji wykluczonych z pracy *Moja 2012* oraz listy referencyjne pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [24-28] – nie znaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu własnego.

Wyszukiwanie pierwotnych RCT opublikowanych (lub indeksowanych w bazach przed publikacją w papierowej wersji czasopisma) w latach 2010 do dnia przeprowadzenia wyszukiwania, tj. do 19 grudnia 2013 r. w bazach PubMed, *Cochrane Library* i CRD oraz do 5 grudnia 2013 r. w bazie Embase, przeprowadzono na podstawie czulej strategii, opracowanej na podstawie strategii zastosowanej przez autorów przeglądu *Cochrane Collaboration* [25]. Przeprowadzone kwerendy, oparte na hasłach MeSH/EmTree oraz słowach wyszukiwanych w innych polach rekordów, umożliwiły identyfikację badań z randomizacją, w których stosowano trastuzumab u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. Nie zastosowano dodatkowych filtrów w zakresie drogi podania, momentu rozpoczęcia leczenia (przed- czy po operacji, u pacjentek nieleczonych operacyjnie) ani stadium zaawansowania raka.

Badania wtórne zidentyfikowano w bazach *Cochrane Library* i CRD – kwerendy przeprowadzone w tych bazach nie obejmowały filtru identyfikującego badania z randomizacją.

## Wiarygodność wewnętrzna

Wiarygodność wewnętrzna [redacted] stanowi pochodną jakości jedynego dostępnego dla tego porównania badania HannaH. Badanie HannaH jest badaniem z randomizacją, charakteryzującym się liczną i zróżnicowaną grupą chorych, niemniej

jego ostateczne wyniki (w tym w zakresie przeżywalności) nie zostały jeszcze opublikowane, nie są więc ostateczne – co obniża wewnętrzną wiarygodność porównania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach poszczególnych badań poziom potencjalnych czynników zakłócających (charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentek, schemat CTH) był wystarczająco zrównoważony pomiędzy grupami badanymi i kontrolnymi. [Redacted] postępowanie w grupach badanych i kontrolnych różniło się jedynie zastosowaniem lub brakiem stosowania interwencji ocenianej. [Redacted] w 3 badaniach [Redacted] (H2269s, NOAH i REMAGUS 02) u pacjentek [Redacted] zastosowano, lub zaoferowano jako opcję, pooperacyjne leczenie TRAS i.v., co wpływa zakłócająco (w kierunku niedoszacowania rzeczywistej skuteczności trastuzumabu) na wnioski z oceny całości leczenia – [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wiarygodność zewnętrzna

Przedstawioną ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie badań z randomizacją II i III fazy, które nie stanowią bezpośredniego źródła wyników w zakresie efektywności praktycznej. Niemniej badania włączone do analizy – rozpatrywane łącznie – obejmowały szerokie spektrum chorych na raka piersi HER2 „dodatniego”, bez przerzutów do narządów odległych, w tym z rozpoznaniem raka zapalnego, a trastuzumab był stosowany ze zróżnicowanymi schematami chemioterapii, co pozwala przypuszczać, że odniesienie wniosków z niniejszej analizy do oczekiwanych wyników leczenia w rzeczywistej populacji pacjentek, jest zadowalające. Na zwiększenie wiarygodności zewnętrznej analizy wpływa również dostępność w większości badań typu *superiority trial* wyników analizy przeprowadzonej zgodnie z regułą *intention-to-treat*.

Główny punkt końcowy niniejszej analizy – całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (pCR) – był oceniany we wszystkich opublikowanych przeglądach systematycznych, których celem była ocena efektywności klinicznej trastuzumabu [Dent 2013, Petrelli 2011, Valachis 2011 i Chang 2010], co argumentowano potwierdzoną wartością prognostyczną tego wskaźnika [27] oraz potwierdzonym pozytywnym związkiem uzyskania pCR z wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego [26]. Wyniki przeprowadzonych porównań mają zatem właściwe odniesienie do oceny wyników [ ] w praktyce klinicznej.

Uwzględnienie wyników przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego nie było możliwe w niniejszej analizie, z uwagi na trwającą, nieukończoną jeszcze obserwację w tym zakresie w badaniu HannaH. W badaniu NOAH wykazano istotną poprawę 3-letniego przeżycia bez wznowy lub progresji (*event-free survival*) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2 „dodatniego”, [ ] [71 vs 25%; HR=0,59 (95% CI: 0,38; 0,90); p=0,013] i, na podstawie wykazanej biorównoważności postaci s.c. i i.v. trastuzumabu, można się spodziewać analogicznych korzyści z leczenia [ ] produktem leczniczym Herceptin do podawania podskórnego.

### Porównanie z wynikami opublikowanych prac innych autorów

[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]

[Redacted content]

## 12. PIŚMIENICTWO

1. ██████████ Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 13 listopada 2013 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010
3. 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 Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
4. ██████████ Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 – analiza problemu decyzyjnego (uzupełniona). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2014
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12
9. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2
10. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9. February 1998, adopted by CPMP, March 1998, issued as CPMP/ICH/363/96 [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) [Dostęp w dniu: 17.09.2013]

### 12.1. Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej

#### HannaH

11. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:869-878

12. Rekord w rejestrze ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00950300> [Dostęp w dniu 08.01.2014]

#### ABCSG-24

13. Steger GG, Greil R, Lang A, Rudas M, Fitzal F, Mlineritsch B, Hartmann BL, Bartsch R, Melbinger E, Hubalek M, Stoeger H, Dubsy P, Ressler S, Petzer AL, Singer CF, Muss C, Jakesz R, Gampenrieder SP, Zielinski CC, Fesl C, Gnant M. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). *Ann.Oncol.* 2013

14. Rekord w rejestrze *ClinicalTrials.gov* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00309556> [Dostęp w dniu 08.01.2014]

#### H2269s

15. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU, Gornbein J. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116:4227-4237

16. Rekord w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00068341> [Dostęp w dniu 08.01.2014]

#### MDACC

17. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676-85

18. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007 Jan 1;13(1):228-33

#### NOAH

19. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377-384

20. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, Tjulandin S, Sabadell MD, Caballero A, Valagussa P, Baselga J, Gianni L. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2011; 37:856-863

21. Rekord w rejestrze ISRCTN: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN86043495/> [Dostęp w dniu 08.01.2014]

**REMGUS 02**

22. Pierga JY, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, Bertheau P, Guinebretiere JM, Spielmann M, Savignoni A, Marty M. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.* 2010; 122:429-437
23. Rekord w rejestrze ISRCTN: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN10059974/10059974>  
[Dostęp w dniu 13.01.2014]

**12.2. Badania włączone do przeglądu badań wtórnych**

24. Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev.* 2013 Oct;39(6):622-31
25. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
26. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2011 Feb;22(2):128-35
27. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2011 Dec;20(6):485-90
28. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2010 Jun 15;116(12):2856-67

### 13. TABELLE

Tabela 1. Charakterystyka metodyki i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy; [REDACTED]	24
Tabela 2. Charakterystyka populacji badań włączonych do analizy: skrócona charakterystyka i kryteria włączenia/wykluczenia; [REDACTED]	28
Tabela 3. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach klinicznych włączonych do analizy; [REDACTED]	31
Tabela 4. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy; [REDACTED]	35
Tabela 5. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy; [REDACTED]	40
Tabela 6. Definicje analizowanych punktów końcowych [REDACTED]	42
Tabela 7. Okres obserwacji w zakresie analizowanych punktów końcowych; [REDACTED]	44
Tabela 8. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w analizie i badań źródłowych; [REDACTED]	47
Tabela 9. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) [REDACTED]	49
Tabela 10. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR); [REDACTED]	51
Tabela 11. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); [REDACTED]	52
Tabela 12. Całkowita odpowiedź kliniczna (CR) [REDACTED]	54
Tabela 13. Brak progresji choroby (co najmniej SD); [REDACTED]	55
Tabela 14. Progresja choroby (PD); [REDACTED]	56
Tabela 15. Zgony [REDACTED]	57
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane ogółem – wg częstości, ciężkości i stopnia nasilenia [REDACTED]	58
Tabela 17. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze [REDACTED]	60
Tabela 18. Zaburzenia krwi i układu chłonnego [REDACTED]	61
Tabela 19. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania; [REDACTED]	63
Tabela 20. Zaburzenia układu nerwowego; [REDACTED]	64
Tabela 21. Zaburzenia serca; [REDACTED]	65
Tabela 22. Zaburzenia naczyniowe; [REDACTED]	68
Tabela 23. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; [REDACTED]	69

Tabela 24. Zaburzenia żołądka i jelit;	.....70
Tabela 25. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	.....72
Tabela 26. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;	.....73
Tabela 27. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi;	.....74
Tabela 28. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	.....75
Tabela 29. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	.....77
Tabela 30. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;	.....78
Tabela 31. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone;	.....79
Tabela 32. Zaburzenia psychiczne;	.....79
Tabela 33. Zestawienie RCT, włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych	.....80
Tabela 34. Opublikowane przeglądy systematyczne – wyniki i wnioski;	.....82

[Redacted text block]

[Redacted text]	.....50
[Redacted text]	.....52
[Redacted text]	.....53
[Redacted text]	.....55

## 15. ZAŁĄCZNIKI

### 15.1. Strategie wyszukiwania

#### Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#9	#7 AND #8	1100
#8	"2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	3671888
#7	#5 AND #6	2328
#6	"randomized controlled trial"[pt] OR RCT[tiab] OR "controlled clinical trial"[pt] OR random*[tiab] OR trial[tiab] OR study[tiab] OR groups[tiab] OR compare*[tiab] OR comparative[tiab] OR comparison[tiab] OR controlled[tiab] OR cross-over[tiab] OR placebo[tiab] OR double-blind[tiab] OR prospective*[tiab]	7290198
#5	#3 AND #4	4791
#4	"trastuzumab"[Supplementary Concept] OR trastuzumab*[tiab] OR Herceptin*[tiab]	6078
#3	#1 OR #2	289558
#2	(breast[tiab] OR mammary[tiab] OR mammaryes[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab])	245482
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	208492

Data wyszukiwania: 19.12.2013

#### Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	8047
#2	(breast:ti,ab or mammary:ti,ab or mammaryes:ti,ab) and (cancer*:ti,ab or tumour*:ti,ab or tumor*:ti,ab or neoplasm*:ti,ab or carcinoma*:ti,ab)	14039
#3	#1 or #2	14985
#4	trastuzumab*:ti,ab,kw or Herceptin*:ti,ab,kw	333
#5	#3 and #4 from 2010, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations	99

Data wyszukiwania 19.12.13

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#13	#12 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	1271
#12	#10 AND #11	2093
#11	'randomized controlled trial'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR compare*:ab,ti OR comparative:ab,ti OR comparison:ab,ti OR controlled:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR prospective*:ab,ti AND [embase]/lim	3974083
#10	#8 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND 'human'/de	6879
#9	#8 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py)	7527
#8	#4 AND #7	14982
#7	#5 OR #6	20663
#6	trastuzumab*:de,tn,ab,ti OR herceptin*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	20663
#5	'trastuzumab'/exp AND [embase]/lim	20084
#4	#1 OR (#2 AND #3)	319362
#3	cancer*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti AND [embase]/lim	2000549
#2	breast:ab,ti OR mammary:ab,ti OR mammaries:ab,ti AND [embase]/lim	319587
#1	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	272224

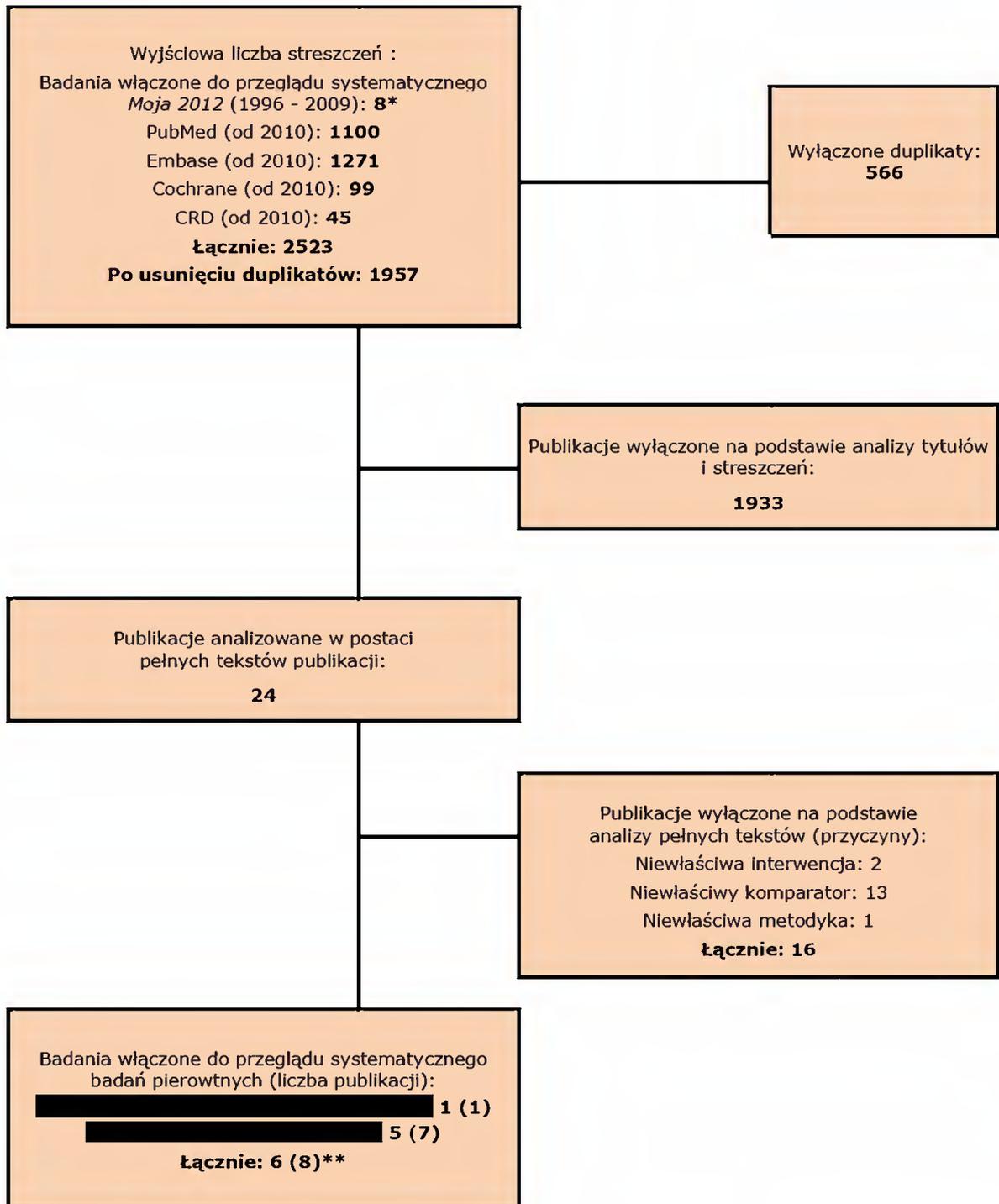
Data wyszukiwania: 05.12.2013

**Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1.	MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES	1529
#2.	((breast OR mammary OR mammaries) AND (cancer* OR tumour* OR tumor* OR neoplasm* OR carcinoma*))	2061
#3.	#1 OR #2	2061
#4.	(trastuzumab* OR Herceptin*)	120
#5.	#3 AND #4	112
#6.	* FROM 2010 TO 2013	28301
#7.	#5 AND #6	45

Data wyszukiwania: 19.12.2013

## 15.2. Diagram wyszukiwania publikacji



\* W tym 2 badania (3 publikacje) spełniły kryteria włączenia do przeglądu, a 6 wykluczono z powodu [redacted] na etapie selekcji tytułów i streszczeń

\*\* W tym 3 publikacje zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego *Moja 2012* (Buzdar 2005, Buzdar 2007, Gianni 2010) i 5 dodatkowo zidentyfikowanych w aktualizującym wyszukiwaniu własnym (pozostałe włączone publikacje)

### 15.3. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia
1.	Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, Unzeitig G, Royce M, McCall LM, Ewer MS, Hunt KK. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): A randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet oncology 2013; 14:1317-1325 <b>[badanie ACOSOG Z1041]</b>	
2.	von Minckwitz, Rezai M, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Blohmer JU, Costa SD, Jackisch C, Paepke S, Schneeweiss A, Kummel S, Denkert C, Mehta K, Loibl S, Untch M. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40--GeparQuattro). Ann.Oncol. 2013 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
3.	Denkert C, Huober J, Loibl S, Prinzler J, Kronenwett R, Darb-Esfahani S, Brase JC, Solbach C, Mehta K, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Reinisch M, Hansmann ML, Tesch H, von MG, Untch M. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res. 2013; 15:R11 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
4.	Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kuhn T, du BA, Blohmer JU, Thomssen C, Dan CS, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, von MG. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J.Clin.Oncol. 2010; 28:2024-2031 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
5.	von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kühn T, du BA, Blohmer JU, Thomssen C, Dan CS, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, Untch M. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28:2015-2023 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
6.	Riethdorf S, Müller V, Zhang L, Rau T, Loibl S, Komor M, Roller M, Huober J, Fehm T, Schrader I, Hilfrich J, Holms F, Tesch H, Eidtmann H, Untch M, Minckwitz G, Pantel K. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2010; 16:2634-2645 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
7.	Von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Loibl S, Huober J, Tesch H, Solbach C, Holms F, Eidtmann H, Dietrich K, Just M, Clemens MR, Hanusch C, Schrader I, Henschen S, Hoffmann G, Tiemann K, Diebold K, Untch M, Denkert C. Responsiveness of Adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/trastuzumab treatment in early breast cancer--results from the GeparQuattro study (GBG 40). Breast cancer research and treatment 2012; 132:863-870 <b>[badanie GeparQuattro]</b>	
8.	Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, Hilfrich J, Strumberg D, Fasching PA, Kreienberg R, Tesch H, Hanusch C, Gerber B, Rezai M, Jackisch C, Huober J, Kuhn T, Nekljudova V, von MG. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012; 13:135-144 <b>[badanie GeparQuinto]</b>	
9.	Witzel I, Loibl S, Minckwitz G, Eidtmann H, Fehm T, Khandan F, Schmatloch S, Hauschild M, Bischoff J, Fasching PA, Mau C, Schem C, Rack B, Meinhold H, I, Liedtke C, Karn T, Huober J, Zu EC, Issa NY, Untch M, Müller V. Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab -- a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial. British journal of cancer 2012; 107:956-960 <b>[badanie GeparQuinto]</b>	

10.	Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S, Blohmer JU, Costa SD, Fasching PA, Kreienberg R, Hilfrich J, Gerber B, Hanusch C, Fehm T, Strumberg D, Solbach C, Nekljudova V, Untch M. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. <i>Annals of Oncology</i> 2011; 22:301-306 <b>[badanie GeparQuinto]</b>	
11.	Masuda N, Toi M, Ueno T, Aogi K, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Sato N, Nakamura S. A multicenter, randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy including trastuzumab with cyclophosphamide with docetaxel in patients with operable HER2-positive breast cancer (JBCRG-10 study) [abstract no.TPS105]. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010; 28:8 <b>[badanie JBCRG-10]</b>	
12.	Masuda N, N Sato, K Higaki, M Kashiwaba, N Matsunami, T Takano, J Yamamura, K Kaneko, M Takahashi, S Ohno, T Fujisawa, S Tsuyuki, Y Miyoshi, S Ohtani, Y Yamamoto, H Bando, T Onoda, H Kawabata, S Morita, T Ueno, and M Toi. A prospective multicenter randomized phase II neoadjuvant study of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) followed by docetaxel, cyclophosphamide and trastuzumab (TCH) versus TCH followed by FEC versus TCH alone, in patients (pts) with operable HER2 positive breast cancer: JBCRG-10 study. <i>Cancer Research: December 15, 2012; Volume 72, Issue 24, Supplement 3; Poster Session 1 - Treatment: Neoadjuvant Chemotherapy</i> <b>[badanie JBCRG-10]</b>	
13.	Pivot X, Gligorov J, Muller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, Lopez-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): An open-label randomised study. <i>The lancet oncology</i> 2013; 14:962-970 <b>[badanie PrefHER]</b>	
14.	Qin T, Yuan Z, Peng R, Bai B, Shi Y, Teng X, Liu D, Wang S. HER2-positive breast cancer patients receiving trastuzumab treatment obtain prognosis comparable with that of HER2-negative breast cancer patients. <i>Onco Target Ther.</i> 2013; 6:341-347	<b>Niewłaściwa metodyka</b> (brak randomizacji, porównanie dopasowanych kohort)
15.	Yamaguchi T, Mukai H. Ki-67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a randomized phase II trial. <i>Jpn.J.Clin.Oncol.</i> 2012; 42:1211-1214	
16.	Yardley DA, Hart L, Waterhouse D, Whorf R, Drosick DR, Murphy P, Badarinath S, Daniel BR, Childs BH, Burris H. Addition of bevacizumab to three docetaxel regimens as adjuvant therapy for early stage breast cancer. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2013; 1-11	

## 15.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu

### 15.4.1. Opis skali wykorzystanej do oceny jakości badań

#### Opis arkusza skali *Jadad* [8]

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

### 15.4.2. Wyniki oceny wiarygodności w skali Jadad

Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy - skala Jadad [8]

Pytanie	HannaH	ABCSG-24	H2269s	MDACC	NOAH	REMAGUS 02
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1	1	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1	1	0	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0*	0	0	0	0*
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1**	1	1
<b>SUMA</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

\* pojedyncze zaślepienie oceniającego (ocena patologiczna); \*\* wyniki podano dla wszystkich randomizowanych pacjentów (nie odnotowano utraty pacjentów z badania);

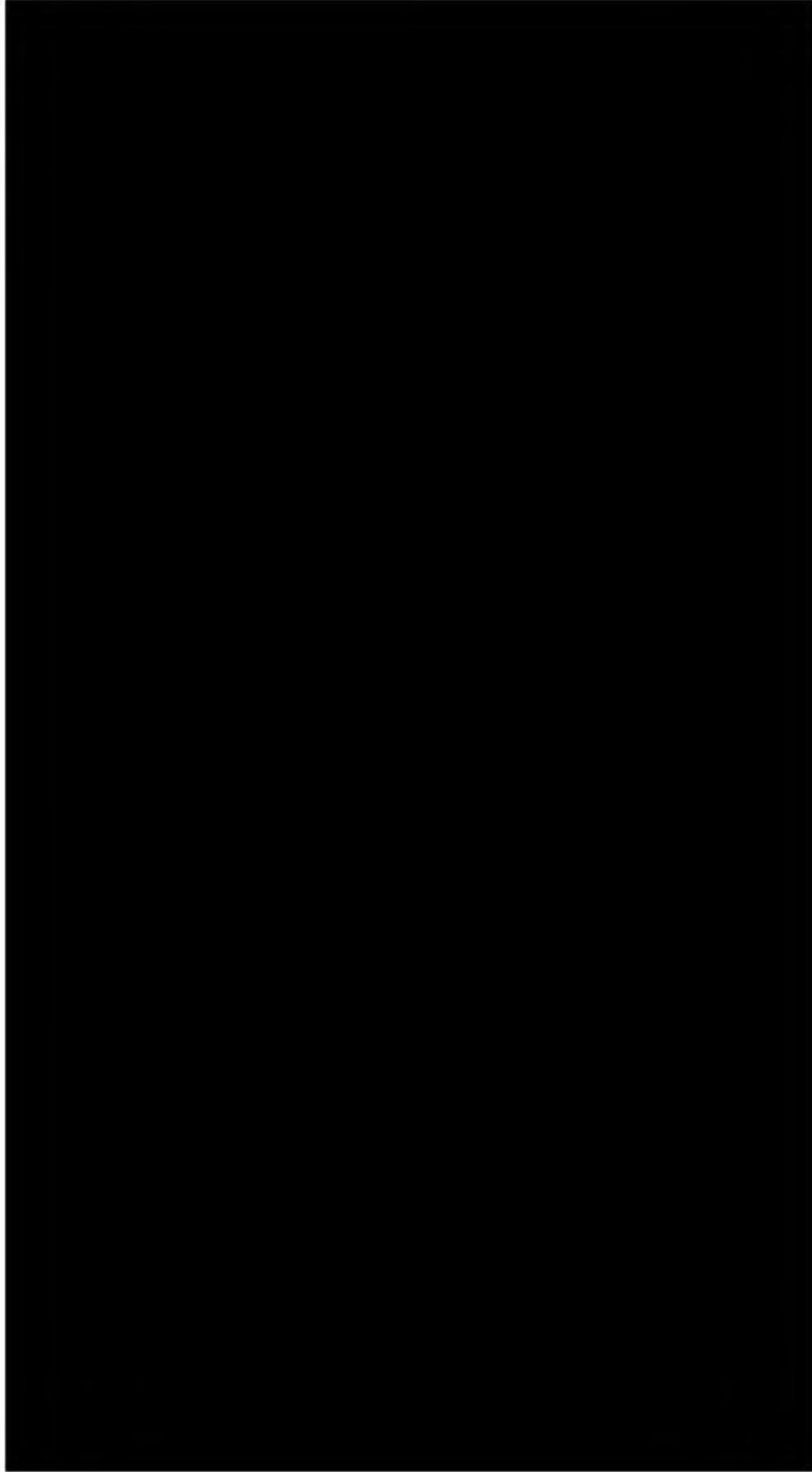
### 15.4.3. Informacje o utracie pacjentów z badań

#### Informacje o utracie pacjentów z badań

Badanie		
<b>Hannah</b>	<p><u>Leczenie przedoperacyjne (N=297):</u> Wycofanie z badania: 23 (7,7%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 – powody związane bezpieczeństwem (4 – zdarzenia niepożądane, 3 – zgon)</li> <li>• 1 – niespełnienie kryteriów włączenia (leczenie operacyjne przed włączeniem do badania)</li> <li>• 3 – odmowa poddania się leczeniu</li> <li>• 1 – brak kontynuacji leczenia</li> <li>• 11 – progresja choroby</li> </ul> <p><u>Leczenie pooperacyjne (N=274):</u> Wycofanie z badania: 17 (6,2%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 – zdarzenia niepożądane</li> <li>• 2 – odmowa poddania się leczeniu</li> <li>• 5 – wznowa</li> </ul> <p><u>Rozpoczęło fazę follow-up: N=125</u></p>	<p><u>Leczenie przedoperacyjne (N=299):</u> Wycofanie z badania: 21 (7,0%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - odstąpienie od leczenia z powodu niespełnienia kryteriów włączenia (podwyższony poziom AST)</li> <li>• 2 – powody związane bezpieczeństwem (1 – zdarzenia niepożądane, 1 – zgon)</li> <li>• 1 – niewystarczająca odpowiedź na leczenie</li> <li>• 1 – niespełnienie kryteriów włączenia (przerzuty do kości)</li> <li>• 2 – odmowa poddania się leczeniu</li> <li>• 2 – brak kontynuacji leczenia</li> <li>• 12 – progresja choroby</li> </ul> <p><u>Leczenie pooperacyjne (N=278):</u> Wycofanie z badania: 18 (6,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 – zdarzenia niepożądane</li> <li>• 2 – niewystarczająca odpowiedź na leczenie</li> <li>• 1 – innego rodzaju naruszenie protokołu</li> <li>• 2 – odmowa poddania się leczeniu</li> <li>• 8 – wznowa</li> <li>• 1 – inna przyczyna</li> </ul> <p><u>Rozpoczęło fazę follow-up: N=123</u></p>
<b>ABCSCG-24</b>	<p>Nie podano informacji o utracie z badania odrębnie dla populacji chorych na raka piersi HER2 "dodatniego" (N=93). Poniższe dane dotyczą całej badanej próby (łącznie z chorymi na raka HER2 „ujemnego”), z podziałem na grupy wg schematu CTH (po randomizacji 1; N=536).</p> <p><u>Grupa FD (EPI/DXL +/- TRAS i.v. (N=266):</u> Wycofanie z badania: 18 (6,8%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 – brak wyników badania histologicznego</li> <li>• 1 – zgon</li> <li>• 3 – brak/wycofanie zgody na udział</li> <li>• 4 – naruszenie protokołu</li> <li>• 1 – brak leczenia operacyjnego</li> </ul>	<p><u>Grupa EDC (EPI/DXL/CAP)+/- TRAS i.v. (N=270):</u> Wycofanie z badania: 30 (11,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 – brak wyników badania histologicznego</li> <li>• 2 – zgon</li> <li>• 2 - brak/wycofanie zgody na udział</li> <li>• 5 - naruszenie protokołu</li> <li>• 4 - brak leczenia operacyjnego</li> <li>• 2 – brakujące wyniki histologiczne</li> </ul>
<b>H2269s</b>	<p>Nie podano informacji o utracie z badania odrębnie dla populacji chorych na raka piersi HER2 "dodatniego" (N=30). Poniższe dane dotyczą całej badanej próby (N=74), łącznie z chorymi na raka HER2 „ujemnego”).</p> <p>Wycofanie z badania: 3 (4,0%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – rak obustronny (pacjentka wykluczona ze wszystkich analiz)</li> <li>• 2 – brak leczenia operacyjnego (wykluczenie z oceny odpowiedzi patologicznej)</li> </ul>	
<b>MDACC</b>	<p>Badanie ukończyły wszystkie pacjentki włączone do badania, zanim leczenie ██████████ zostało przerwane decyzją komisji monitorującej, w wyniku istotnej przewagi skuteczności leczenia ██████████ w analizie <i>interim</i></p>	
<b>NOAH</b>	<p>Wycofanie z badania: 6 (5,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 – nie otrzymało przypisanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1- wycofanie zgody</li> <li>▪ 1 – decyzja badacza</li> </ul> </li> <li>• 4 – przerwanie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 – wycofanie zgody</li> <li>▪ 1 – zdarzenie sercowe</li> <li>▪ 2 – progresja choroby</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wycofanie z badania: 14 (11,9%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 - nie otrzymało przypisanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 – wycofanie zgody</li> <li>▪ 1 – decyzja badacza</li> </ul> </li> <li>• 9 – przerwanie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 – wycofanie zgody</li> <li>▪ 2 – zdarzenia niepożądane</li> <li>▪ 5 – progresja choroby</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	
<b>REMGUS 02</b>	<p>Informacje o pacjentkach, które nie otrzymały leczenia/przerwały leczenie w badaniu podano łącznie dla całej próby (N=341), z uwzględnieniem chorych na raka HER2 „ujemnego”.</p> <p>Wycofanie z badania/nieemożliwa ocena: 34 (10,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 – pacjentka nie otrzymała leczenia z powodu poważnego naruszenia protokołu</li><li>• 4 – przerwanie leczenia z powodu toksyczności</li><li>• 10 – przerwanie leczenia z powodu progresji choroby</li><li>• 10 – przerwanie leczenia z innych przyczyn (naruszenie protokołu, decyzja pacjentki itp.)</li><li>• 1/8 – brak leczenia operacyjnego (brak możliwości oceny patologicznej), odpowiednio w grupie chorych na raka HER2+/HER2-</li></ul>





[Redacted text]

[Redacted text]

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

