

# *Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumab)*

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

***Analiza problemu decyzyjnego***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2015**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	5
Streszczenie .....	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	13
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	13
1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (sutka) (ICD-10: C50).....	13
1.3. Obecny i proponowany zakres finansowania terapii raka piersi HER2-dodatniego .....	30
1.4. Wybór populacji docelowej.....	37
1.5. Liczebność populacji docelowej .....	37
1.6. Opis ocenianej interwencji – Perjeta® (pertuzumab) .....	41
1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii raka piersi HER2-dodatniego.....	48
1.7.1. Wytyczne krajowe .....	49
1.7.2. Wytyczne zagraniczne .....	50
1.8. Rekomendacje agencji HTA.....	62
1.8.1. Rekomendacje AOTMiT .....	62
1.8.2. Rekomendacje zagraniczne .....	64
1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	69
1.10. Dobór punktów końcowych .....	74
1.11. Zakres analiz .....	75
1.11.1. Analiza efektywności klinicznej .....	75
1.11.2. Analiza ekonomiczna .....	76
1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	77
2. Piśmiennictwo .....	79
3. Załączniki .....	86
3.1. Opis komparatorów.....	87
3.1.1. Herceptin (trastuzumab) .....	87
3.1.2. Camitotic (docetaksel).....	98
3.2. Status refundacyjny komparatorów produktu leczniczego Perjeta® refundowanych w warunkach polskich.....	111
3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	116
3.4. Spis tabel .....	117
3.5. Spis wykresów .....	117

3.6. Spis ilustracji..... 117

## Wykaz skrótów

<b>ACE</b>	konwertaza angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i> )
<b>ADCC</b>	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (z ang. <i>Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity</i> )
<b>AGO</b>	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
<b>AHS</b>	<i>Alberta Health Service</i>
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARB</b>	antagości (blokery) receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i> )
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BCBS</b>	<i>BlueCross Blue Shield</i>
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BRCA1, BRCA2</b>	ludzkie geny supresorowe
<b>CAP</b>	<i>College of American Pathologists</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDK2</b>	kinaza zależna od cyklin 2 (z ang. <i>Cyclin-dependent Kinase 2</i> )
<b>CECOG</b>	<i>Central European Cooperative Oncology Group</i>
<b>CHF</b>	zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CISH</b>	chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Chromogenic In Situ Hybridization</i> )
<b>Cl</b>	Klirens
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i> )
<b>C<sub>max</sub></b>	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
<b>CMO</b>	torbielowaty obrzęk plamki żółtej (ang. <i>Cystoid Macular Oedema</i> )
<b>CTCAE</b>	kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>DCIS</b>	przedinwazyjny rak przewodowy (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i> )
<b>DFS</b>	okres wolny od nawrotu (wznowy) choroby (z ang. <i>Disease Free Survival</i> )
<b>ECHO</b>	echokardiogram
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ER</b>	receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>EUSOMA</b>	<i>The European Society of Breast Cancer Specialists</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )

FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> )
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
GGN	górną granicę normy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
HER2/CEP17	stosunek liczby kopii genu HER2 do centromerów chromosomu 17
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	hormonoterapia
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IgG	immunoglobulina typu G
IHC	metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
IRRs	reakcje związane z wlewem (z ang. <i>Infusion-Related Reactions</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JBCS	<i>Japanese Breast Cancer Society</i>
Ki-67	białko, marker proliferacji komórkowej
L	lapatynib
LCIS	rak zrazikowy <i>in situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i> )
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )
MAP	kinaza aktywowana mitogenami (z ang. <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> )
MBC	przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i> )
MUGA	scyntygrafia bramkowana serca
NBCC	<i>National Breast Cancer Center</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	komórki NK (z ang. <i>Natural Killer</i> )
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	powierzchnia ciała
pCR	wskaźnik histopatologicznej odpowiedzi całkowitej (z ang. <i>Pathologic Complete Response</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression free survival</i> )
PgR	receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PI3K	kinaza 3 fosfoinozytolowa (z ang. <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

<b>pTNM</b>	klasyfikacja nowotworów według guza, węzłów chłonnych oraz przerzutów (z ang. <i>pathological Tumor, Nodes, Metastases</i> )
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>PVC</b>	polichlorek winylu (z ang. <i>Poly Vinyl Chloride</i> )
<b>RSS</b>	instrumenty dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SEOM</b>	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
<b>SIOG</b>	<i>Society of Geriatric Oncology</i>
<b>SLNB</b>	biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>St Gallen</b>	<i>St Gallen International Breast Cancer Conference</i>
<b>T</b>	trastuzumab
<b>TAC</b>	schemat leczenia docetakselem z dokсорubicyną i cyklofosfamidem
<b>TCF</b>	schemat leczenia docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem
<b>T-DMI</b>	trastuzumab-emtanzyny
<b>TTP</b>	czas do progresji (z ang. <i>Time To Progression</i> )
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl

## Streszczenie

### Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.

### Opis problemu decyzyjnego

Raka piersi jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi w Polsce w 2012 r. wyniósł 51,9/100 000, tj. 17 000 przypadków co stanowiło 24% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet, natomiast współczynnik umieralności na ten nowotwór wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1/100 000 (tj. 5 574 przypadki). Chorobowość jednoroczną na nowotwór piersi dla Polski w 2012 roku wyniosła 15,8 tys. natomiast 3- i 5-letnia odpowiednio 43,8 tys. i 67,9 tys. Przewiduje się dalszy wzrost zachorowalności na ten nowotwór. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów przewidywana zachorowalność na raka piersi w 2015 r. wyniesie ok. 17,5 tys. chorych (pacjenci w każdym wieku i z rozpoznaniem w dowolnym stadium zaawansowania). Szacuje się, iż liczba ta może wzrosnąć do ok. 19,3 tys. przypadków w 2020 roku i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025.

Etiologia raka piersi nie została jednoznacznie określona. U 75% kobiet z rozpoznaniem tego nowotworu nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka, wiadomo jednak, że do czynników zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju choroby należą: płeć żeńska, wiek, a także wystę-

powanie raka piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym.

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości piersi, obrzęk a także zmiany skórne.

Rozpoznanie raka piersi obejmuje szereg badań obrazowych (radiologicznych np. mammografię) i mikroskopowych. Jedynym pewnym badaniem potwierdzającym rozpoznanie rak jest badanie mikroskopowe. W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również badania dodatkowe.

Stwierdzenie nadmiernej ekspresji białka lub amplifikacji genu HER2 u chorych na raka w stadium uogólnienia jest wskazaniem do skojarzenia chemioterapii z leczeniem anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab lub po wystąpieniu progresji choroby lapatynib lub trastuzumab emtanzyna). Pertuzumab, będący przedmiotem niniejszego raportu, jest przeciwciałem blokującym dimeryzację receptorów HER2 z innymi receptorami rodziny HER. Podany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią docetakselem w I linii leczenia choroby uogólnionej znamienne wydłuża przeżycie całkowite o blisko 16 miesięcy oraz przeżycie wolne od progresji choroby o ponad 6 miesięcy, a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, nie wywierając niekorzystnego wpływu na jakość życia, natomiast znamienne wydłużając czas do pogorszenia objawów związanych z rakiem piersi.



## Dobór komparatorów

Uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę i opinie ekspertów w dziedzinie onkologii, a także dostępność dowodów klinicznych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania oraz analizy efektywności klinicznej i ekonomicznej, co zostało zweryfikowane uprzednio przez AOTMiT oraz Ministerstwo Zdrowia, i ostatecznie biorąc pod uwagę opinię i oczekiwania Ministra Zdrowia, jako komparator wybrano **trastuzumab z docetakselem**, który jest jednocześnie technologią medyczną zalecaną przez wytyczne, najbardziej skuteczną w danym wskazaniu oraz **technologią, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię.**

## Zakres analiz

**Analiza kliniczna** zostanie przeprowadzona w oparciu o Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*), o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 4/01/2010*), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*). **Przeгляд systematyczny** zostanie oparty o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w chorobie przerzutowej;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** - pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem, w zalecanym schemacie dawkowania;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz odpowiedź obiektywna na leczenie (na którą składa się odpowiedź całkowita i częściowa) oraz inne rodzaje odpowiedzi (choroba stabilna, progresja choroby), wystąpienie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jakość życia, bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki.

**Analiza ekonomiczna**, z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, zawierać będzie ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Perjeta® przeprowadzoną techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 4/01/2010*), w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy. W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Perjeta® w ramach programu lekowego,

analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 4/01/2010).

**Analiza wpływu na budżet płatnika** refundacji preparatu Perjeta® w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pertuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Perjeta® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Perjeta®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 4/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wa-

ariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej (*ChPL Perjeta® 2015*).

## 1.2. Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1. Nowotwór złośliwy piersi (sutka) (ICD-10: C50)

Rak piersi, jest nowotworem złośliwym pierwotnie wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (*Krzemieniecki 2014, Nienartowicz 2011a*). Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach na świecie. Stanowi także jedną z głównych przyczyn zgonów u kobiet powyżej 50. roku życia (*Dębski 2011*). Częstość występowania raka piersi w populacji mężczyzn jest bardzo niska (około 1% ogółu zachorowań) i nie jest uznawana za istotny problem zdrowia publicznego (*Krzemieniecki 2014, Szewczyk 2011*).

#### 1.2.1.1. Epidemiologia

Rak piersi jest drugim po raku płuca najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (*Szewczyk 2011*) i najczęstszym nowotworem występującym u kobiet – około 1,67 miliona nowych przypadków zdiagnozowanych w 2012 roku, co stanowi 25% wszystkich nowotworów (*GLOBOCAN 2012*). W większości krajów w ciągu ostatnich 25 lat obserwowany jest około 30% wzrost zapadalności na raka piersi, przy czym zmiany są w dużym stopniu uwarunkowane geograficzne. Narażenie na raka piersi jest wielokrotnie wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się. Standaryzowane współczynniki zapadalności dla Ameryki Północnej, Australii i krajów północnej i zachodniej Europy wynoszą 90-100 przypadków na 100 000 osób i należą do najwyższych na świecie. Z kolei najniższa zapadalność (< 25 przypadków na 100 000) jest obserwowana w większości krajów Afryki, a także w Azji Południowo-Wschodniej. Ponad połowa (55%) nowo rozpoznanych przypadków raka piersi przypada na kraje uprzemysłowione. Z drugiej strony od końca lat 80-tych XX. wieku w krajach tych obserwuje się stabilizację lub nawet niewielki spadek wskaźników śmiertelności. Ponad połowa wszystkich zgonów z powodu raka piersi przypada na kraje rozwijające się (*Szewczyk 2011*).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (*Jassem 2014*).

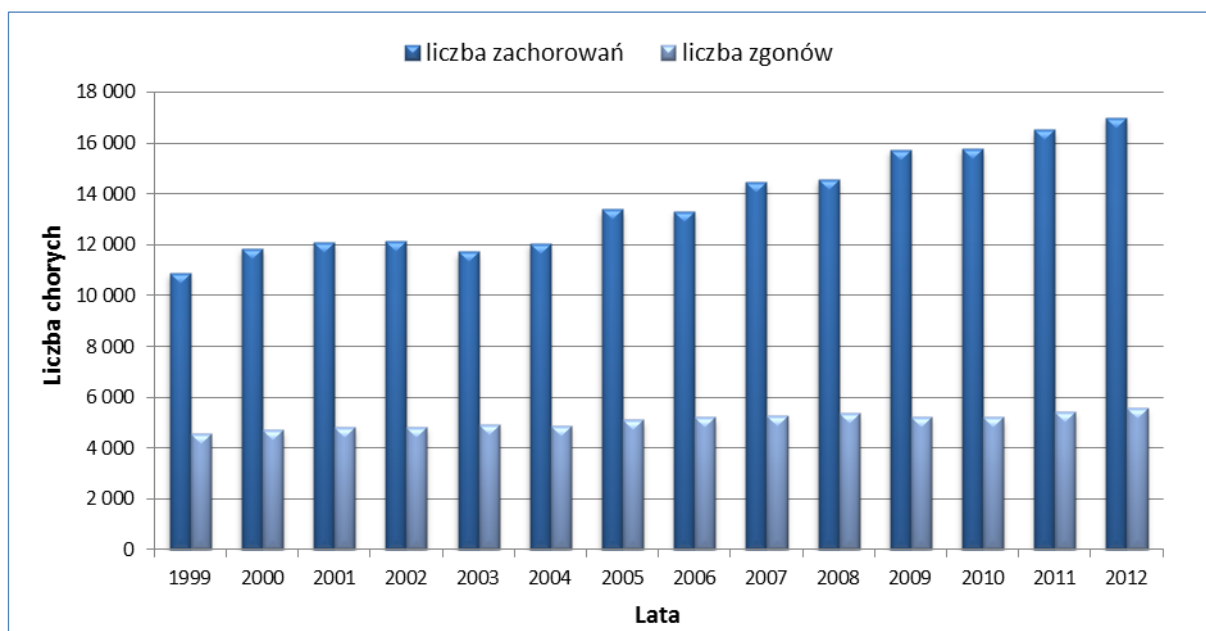
W roku 2008 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 47,1, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u płci żeńskiej. Analogiczny wskaźnik dla roku 2012 wyniósł 51,9 co stanowiło 24% wszystkich zarejestrowanych nowotworów płci żeńskiej (*KRN 2014*).

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi (*Szewczyk 2011*). W 2010 roku odnotowano w Polsce ogółem 5 226 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności: 13,7/100 000). Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet (*Krzemieński 2013, Jassem 2014*). W roku 2012 współczynnik umieralności na raka piersi wśród kobiet w Polsce wyniósł 14,1 (5 574 zgony) (*KRN 2014*).

W przypadku mężczyzn, nowotwór ten występuje bardzo rzadko. W roku 2012 w Polsce rozpoznano 144 nowe przypadki zachorowań na raka piersi u mężczyzn, a współczynnik zapadalności był równy 0,3 (*KRN 2014*).

Głównym źródłem polskich danych jest Krajowy Rejestr Nowotworów, według którego rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce: w 2012 roku zarejestrowano 17 000 nowych zachorowań na raka piersi i 5 574 zgonów z powodu tego nowotworu (*KRN 2014*). Liczbę zachorowań i zgonów wśród kobiet chorych na raka piersi w latach 1999-2012 przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2012 (KRN 2014).



W publikacji *Didkowska 2009* przedstawiono wykonane przez Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie prognozy dotyczące zapadalności na raka piersi w Polsce w latach 2010-2025, wskazujące na zwiększanie się zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych, z największym wzrostem w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia. Przewidywana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na raka piersi w 2015 r. wyniesie ok. 17,5 tys. chorych w każdym wieku i z rozpoznaniem w dowolnym stadium zaawansowania. Liczba ta może wzrosnąć do ok. 19,3 tys. przypadków w 2020 roku i ok. 21,1 tys. przypadków w roku 2025.

Chorobowość jednoroczna na nowotwór piersi dla Polski w 2012 roku wyniosła 15,8 tys. natomiast 3- i 5-letnia odpowiednio 43,8 tys. i 67,9 tys. (PTO 2014).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności umieralności ani chorobowości, odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej (chorzy z nieoperacyjną wznową miejscową lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu choroby przerzutowej).

W AWA dla poprzedniego wniosku o objęcie refundacją leku Perjeta® przedstawiono oszacowania wielkości populacji docelowej. W opinii eksperta Prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, „wskaźniki epidemiologiczne oraz kliniczne uwa-

runkowania (struktura zaawansowania, charakterystyka przebiegu nowotworu i współwystępowanie innych chorób oraz stosowanie trastuzumabu w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego większości chorych na HER2-dodatniego raka piersi) pozwalają ocenić wielkość populacji chorych, które mogłyby mieć wskazania do wnioskowanego leczenia na około 800 rocznie”. Z kolei w opinii Prof. dr hab. n. med. Marka Zbigniewa Wojtukiewicza, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Pierwotne zachorowania w IV stopniu zaawansowania stanowią ok.10% wszystkich zachorowań co wynosi ok. 1700 pacjentek rocznie (...). Z tej grupy HER2-dodatnie raki piersi stanowią około 20%, czyli około 340 pacjentek rocznie. Nawrót po leczeniu radykalnym dotyczyć może ok. 15% z całej populacji, a zatem ok. 2250 pacjentek, z czego HER2-dodatnie chore stanowią około 20% ~ 450 chorych.” (AOTMiT 09/12/2013).

### 1.2.1.2. Etiologia i patofizjologia

Etiologia raka piersi nie została jednoznacznie określona. U 75% kobiet z rozpoznaniem tego nowotworu nie stwierdza się ekspozycji na określone czynniki ryzyka, wiadomo jednak, że do czynników zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju choroby należą: płeć żeńska, wiek, a także występowanie raka piersi w wywiadzie osobistym i rodzinnym (Krzemieniecki 2014, Szewczyk 2011). Szczegóły dotyczące czynników ryzyka wystąpienia raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011).

Ryzyko względne	Czynnik
> 4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć żeńska</li> <li>• wiek (&gt; 65. vs &lt; 65. roku życia; ryzyko wzrasta w kolejnych grupach wiekowych do 80. roku życia)</li> <li>• dwie lub więcej krewnie 1. stopnia z rakiem piersi rozpoznany w młodym wieku</li> <li>• mutacje genów BRCA1 i BRCA2</li> <li>• przebyty rak piersi w wywiadzie</li> <li>• „wysoka gęstość” tkanki piersi</li> <li>• atypowa hiperplazja</li> </ul>
2,1-4,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedna krewna 1. stopnia z rakiem piersi w wywiadzie</li> <li>• ekspozycja na promieniowanie jonizujące</li> <li>• „wysoka gęstość” tkanki kości (pomenopauzalna)</li> </ul>
1,0-2,0 (czynniki związane ze stanem hormonalnym)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• późna pierwsza donoszona ciąża (&gt; 30 lat)</li> <li>• wczesny wiek pierwszej miesiączki (<i>menarche</i>) (&lt; 12 lat)</li> <li>• późna menopauza (&gt; 55 lat)</li> <li>• brak donoszonej ciąży</li> <li>• brak karmienia piersią w wywiadzie</li> <li>• długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych</li> <li>• długotrwałe stosowanie HTZ</li> </ul>



Ryzyko względne	Czynnik
1,1-2,0 (inne czynniki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otyłość (pomenopauzalna)</li> <li>• przebyty rak <i>endometrium</i>, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie</li> <li>• wysokie spożycie alkoholu</li> <li>• wysoki wzrost</li> <li>• wysoki status społeczny</li> </ul>

Ryzyko wystąpienia raka piersi jest zdecydowanie większe u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania tego nowotworu w populacji mężczyzn jest bardzo niska, ale diagnozowane są najczęściej przypadki zaawansowanego stadium z gorszym rokowaniem. Istotną rolę w etiologii choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne, spośród których najczęściej wskazuje się na mutacje genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*, przy czym wymienia się także mutacje genu *TP53* oraz obecność szeregu zespołów dziedzicznych. Szacuje się, że częstość występowania dziedzicznych postaci nowotworu wynosi od 5% do 10% (Krzemieński 2013, Szewczyk 2011).

#### 1.2.1.1. Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem raka piersi, występującym u około 75% pacjentek, jest wyczuwalny palpacyjnie guz umiejscowiony najczęściej w okolicy górnego zewnętrznego kwadrantu gruczołu sutkowego. W obrazie klinicznym raka piersi wymienia się także zmiany kształtu, wielkości lub sprężystości piersi, obrzęk a także zmiany skórne. Mogą one dotyczyć skóry całej piersi lub okolicy samej brodawki, przyjmując postać wciągnięć skórnych, owrzodzeń lub zaczerwienień i zgrubień określanych jako objawy „skórki pomarańczy”. W niektórych przypadkach mogą wystąpić również krwiste wycieki z brodawki. W przebiegu raka piersi można zaobserwować ponadto powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym (Krzemieński 2014).

#### 1.2.1.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie raka piersi obejmuje szereg badań obrazowych (radiologicznych) i mikroskopowych. W zależności od zaawansowania klinicznego choroby, decyzji o przyszłym leczeniu przeciwnowotworowym i indywidualnych wskazań, zleca się również badania dodatkowe (Jassem 2014). Przed każdą procedurą diagnostyczną należy przeprowadzić szczegółowy wywiad podmiotowy i przedmiotowy z wykonaniem lekarskiego badania palpacyjnego obu piersi (Nienartowicz 2011).

W latach 2011, 2013 oraz 2015 eksperci zgromadzeni na konferencji w St. Gallen zaproponowali, aby podtypy nowotworu piersi klasyfikowane były na podstawie następujących cech immunohistochemicznych (Jassem 2014, St Gallen 2015), będących surogatami typów molekularnych:

- stanu receptorów steroidowych (tj. estrogenowych [ER, z ang. *Estrogen Receptor*] i progesteronowych [PgR, z ang. *Progesteron Receptor*]);
- ekspresję HER2 (ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 [z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2*]);
- wskaźnika proliferacji Ki-67.

Według zaleceń ekspertów zaprezentowanych na konferencji St Gallen w 2015 r. oznaczenie wskaźnika proliferacji Ki-67 jest stosowane jako alternatywny marker proliferacji, przy czym jakość analityczna tego testu jest mniejsza niż testów molekularnych (*St Gallen 2015*).

Tabela 2. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (Jassem 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013 i St Gallen 2015).

Podtyp	definicja kliniczno-patologiczna
Luminalny A	ER-dodatni HER2-ujemny Ki-67 < 14% PgR ≥ 20% Korzystna sygnatura molekularna – jeśli jest możliwość jej oceny
Luminalny B	HER2-ujemny ER/PgR-dodatni Ki-67 ≥ 14% lub PgR < 20%
	HER2-dodatni ER-dodatni Każde Ki-67 i PgR
HER2-dodatni nieluminalny	ER/PgR-ujemny HER2-dodatni
<i>Basal-like</i> *	Rak „potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny przewodowy) ER/PgR-ujemny HER2-ujemny
Specjalne typy histologiczne	ER-dodatni (sitowaty, cewkowy i śluzowy) ER-ujemny (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)

\* około 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z *basal-like*, ale mieszczą się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty).

Powyższe podtypy raka piersi charakteryzują się różnym przebiegiem oraz w odmienny sposób reagują na leczenie systemowe. Podtyp luminalny A charakteryzuje się korzystnymi rokowaniami, podczas gdy w przypadku podtypu histologicznego *basal-like*, z ujemnym stanem receptorów hormonalnych i nadekspresji/amplifikacji HER2, są one wyjątkowo niekorzystne (guz niewrażliwy na hormonoterapię i terapię anty-HER2) (*Tarkowski 2011*).

Obecnie nową metodą oceny rokowań raka piersi jest określenie profilu genetycznego nowotworu i ocena ekspresji genów metodą immunohistochemiczną (IHC) oznaczenia mikromacierzy (*Jassem 2014, Tarkowski 2011*).

**Rak piersi z nadekspresją/amplifikacją receptora HER2.** Receptor HER2 jest zaliczany do rodziny transbłonowych receptorów czynnika wzrostu (EGFR, z ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej, regulujących podziały komórkowe. Określenie stanu HER2 jest konieczne u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem naciekającego raka piersi lub w przypadkach nawrotu lub wznowy nowotworu (*Jassem 2014*). Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anty-HER2. Stwierdzenie nadmiernej ekspresji lub/i amplifikacji HER2 jest wskazaniem do zastosowania terapii, do której zaliczany jest m.in. trastuzumab, a także oceniany w niniejszym raporcie pertuzumab.

Ocenę ekspresji receptora HER2 wykonuje się metodą IHC (immunohistochemicznie) wyłącznie w materiale tkankowym całego guza lub uzyskanym na drodze biopsji aspiracyjnej gruboigłowej. Wynik tej metody przedstawia się w 4-stopniowej skali (*Jassem 2014*). Charakterystykę tej skali przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 3. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi (Wolff 2014).*

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w $\leq 10\%$ komórek guza	negatywny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w $> 10\%$ komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w $> 10\%$ komórek guza lub silne całkowite wybarwienie błony komórkowej wykryte w $\leq 10\%$ komórek guza.	graniczny
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w $> 10\%$ komórek guza.	dodatni

Klinicznie wynik 0 lub 1+ oceniany jest jako negatywny, natomiast 3+ oznacza wynik dodatni. W przypadku stwierdzenia obecności ekspresji HER2 2+, zatem granicznej, wymagana jest ocena liczby kopii genu HER2 metodą FISH (hybrydyzacja *in situ*) lub CISH (z ang. *chromogenic in situ hybridization*) (*Jassem 2014*). Szczegóły dotyczące oceny amplifikacji genu HER2 metodą FISH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014).

Ocena stanu HER2	Obecność amplifikacji		
<b>pojedyncze oznaczenie (single-probe ISH assay)</b>			
ujemna	Obecność w pojedynczej próbce średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę		
graniczna	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 4,0$ ale < 6,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
dodatnia	Obecność w pojedynczej próbce średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*		
<b>podwójne oznaczenie (dual-probe ISH assay)</b>			
ujemna	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę
graniczna	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnia liczba sygnałów $\geq 4,0$ ale < 6,0 kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 < 2,0	i	Średnio $\geq 6,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia <sup>^</sup>	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio < 4,0 sygnałów kopii genu HER2/komórkę*
dodatnia	Stosunek HER2/CEP17 $\geq 2,0^*$	i	Średnio $\geq 4,0$ sygnałów kopii genu HER2/komórkę*

HER2/CEP17 stosunek liczby kopii genu HER2 do centromerów chromosomu 17;  
 \* obserwowane w jednorodnych i sąsiadujących populacjach;  
 ^ przypadek rzadko obserwowany.

Szacuje się, że około 15-20% przypadków raka piersi z ekspresją HER2 2+ wykazuje amplifikację genu HER2 i jest z tego powodu uznawana za HER2-dodatnie (Jassem 2014).

### 1.2.1.3. Rokowanie

Istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest stopień zaawansowania raka piersi, zarówno pierwotny kliniczny jak i patomorfologiczny w przypadku chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu. Ustala się go w oparciu o wyniki badań mikroskopowych według klasyfikacji pTNM (*pathological Tumor, Nodes, Metastases*) (Jassem 2014). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis klasyfikacji pTNM, natomiast w kolejnej tabeli przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi odpowiadające tej klasyfikacji.

Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi (Jassem 2014).

Cecha	Stopień	Objawy
pT	TX	Nie ma możliwości oceny guza.
	T0	Brak obecności guza.
	Tis	Rak <i>in situ</i> : rak przewodowy (DCIS), rak zrazikowy (LCIS), rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi).

Cecha	Stopień	Objawy
	T1	Rak naciekający ≤ 20 mm
	T1mi	Rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a	Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b	Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c	Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
	T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
	T3	Rak naciekający > 50 mm
	T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ścianki klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
pN	NX	Nie ma możliwości oceny węzłów
	N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub ≤ 200 komórek
	N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki molekularne)
	N0(mol+)	Wykryto molekularne cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
	N1	Mikroprzerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
	N1c	N1a + N1b
	N2	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych	
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	
N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)	
N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne	
N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym	
	M0	Brak przerzutów
pM	M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami molekularnymi we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
	M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2013).

Stopień zaawansowania		Klasyfikacja TNM			
		Guz (Tumor)	Węzły chłonne (Nodes)	Przerzuty (Metastases)	
0	Stadium <i>in situ</i>	Tis	N0	M0	
IA	Stadium miejscowe	T1	N0	M0	
IB		T0	N1mi	M0	
		T1	N1mi	M0	
IIA	Stadium regionalne wczesne	T0	N1	M0	
		T1	N1	M0	
		T2	N0	M0	
IIB		T2	N1	M0	
		T3	N0	M0	
IIIA		Stadium regionalne późne	T0	N2	M0
	T1		N2	M0	
	T2		N2	M0	
	T3		N1	M0	
	T3		N2	M0	
IIIB	T4		N1-2	M0	
IIIC	T1-4		N3	M0	
IV	Stadium uogólnione		T1-4	N1-3	M1

W ocenie rokowania raka piersi wskazuje się również na istotną rolę typu histopatologicznego i stopnia złośliwości histologicznej (*G-grade*). Stopień złośliwości histologicznej raka piersi jest oceniany w 3-stopniowej zmodyfikowanej skali Blooma-Richardsona (G1, G2, G3). Skala ta obejmuje ocenę wielkości i polimorfizmu jąder komórkowych, tworzenie cewek i wskaźnik mitotyczny. Wyższy wynik punktowy w tej skali oznacza większą złośliwość nowotworu i gorsze rokowania chorej:

- stopień G1 (3-5 punktów): rak dobrze zróżnicowany z dobrym rokowaniem;
- stopień G2 (6-7 punktów): rak średnio zróżnicowany ze średnim rokowaniem;
- stopień G3 (8-9 punktów): rak źle zróżnicowany ze złym rokowaniem (*Jeleń 2011*).

Szczególnie źle rokującym podtypem jest HER2-dodatni rak piersi cechujący się agresywnym przebiegiem, wysokim indeksem proliferacji komórkowej, szczególną zdolnością do tworzenia przerzutów odległych.

#### 1.2.1.4. Leczenie

Decyzja o wyborze metody leczenia raka piersi zależy od stopnia zaawansowania i szeregu cech kliniczno-patologicznych nowotworu. W przypadku raków w stadium przedinwazyjnym (*in situ*), leczeniem z wyboru powinien być zabieg chirurgiczny w obrębie piersi, ewentualnie w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią. Pierwotnym leczeniem wczesnego inwazyjnego raka piersi powinien być za-

bieg chirurgiczny (o ile to możliwe z oszczędzeniem piersi i procedura węzła wartowniczego), a następnie, w zależności od wskazań i czynników rokowniczych – radioterapia i leczenie systemowe.

W określonych przypadkach (w szczególności zmian miejscowo-regionalnych) standard postępowania obejmuje sekwencję zaczynającą się od przedoperacyjnej chemioterapii lub wyjątkowo hormonoterapii systemowej a następnie, po uzyskaniu operacyjności – zabiegu operacyjnego radykalnego. W przypadku raka HER2-dodatniego standardem powinno być zastosowanie przedoperacyjnego leczenia skojarzonego chemioterapią i terapią anti-HER2 – trastuzumabem.

W grupie pacjentek **ze wznową miejscową lub regionalną** (rozumianą jako wykrycie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych), leczenie obejmować może metody chirurgiczne (stosowane samodzielnie lub w połączeniu z radioterapią). W obydwu sytuacjach, jeżeli wznowie miejscowej lub regionalnej towarzyszy ekspresja ER/PgR, zastosować można uzupełniającą hormonoterapię (HTH), a przy braku tej cechy – chemioterapię (CTH). U chorych HER2-dodatnich wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był podawany w leczeniu uzupełniającym (*Jassem 2014*).

Z kolei w zaawansowanych przerzutowych stadiach choroby stosuje się głównie leczenie systemowe (*Jassem 2014*).

## 1.2.1.4.1. Uogólniony rak piersi (stopień IV)

Uogólniony rak piersi dotyczy pacjentek ze stwierdzonymi przerzutami odległymi zarówno synchronicznymi, jak i metachronicznymi. Celem podstawowym leczenia raka w stadium uogólnienia jest wydłużenie przeżycia oraz wydłużenie czasu wolnego od progresji nowotworu. Poza tym istotne jest uzyskanie poprawy jakości życia pacjentek i zmniejszenie stopnia odczuwalnych objawów (terapia paliatywna) (Jassem 2014). W wyborze metod leczenia rozсіяnego raka piersi należy uwzględnić szereg czynników molekularnych i klinicznych, a wśród nich stopień ekspresji receptorów hormonalnych i stan receptora HER2 oraz dynamikę choroby nowotworowej, rodzaj i skuteczność wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego oraz objętość i umiejscowienie przerzutów nowotworowych. Istotne znaczenie mają: wiek, stan menopauzalny pacjentki, choroby współistniejące (Jassem 2014).

U chorych z obecnością receptorów steroidowych (rak piersi ER/PgR-dodatni) i zmian przerzutowych w tkankach miękkich lub nie masywnego, bezobjawowego zajęcia narządów mięsżzowych należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie hormonoterapii. Chemioterapię należy stosować u chorych z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów mięsżzowych lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, bez ekspresji ER lub/i PgR, lub w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na uprzednią HTH (Jassem 2014).

Należy podkreślić, że nie istnieje standardowe postępowanie w wyborze schematu chemioterapii u chorych na uogólnionego raka piersi. Uwzględniając stan kliniczny chorej można rozważyć zastosowanie wielosekwencyjnej monoterapii lub skojarzenie wielu leków. Uzyskanie zadowalającej skuteczności klinicznej i akceptowalnego profilu toksyczności chemioterapii, jest przesłanką do wdrożenia II linii takiego leczenia (Ekiert 2011, Jassem 2014). Natomiast zastosowanie kolejnych linii – jest uzasadnione wyłącznie u pacjentek uzyskujących utrzymującą się odpowiedź obiektywną lub stabilną chorobę, bez istotnych klinicznie działań niepożądanych (Jassem 2014). Szczegółowe zestawienie leków i schematów ich podawania w ramach chemioterapii I i II rzutu stosowanych w leczeniu uogólnionego raka piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (Jassem 2014).

Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia <sup>1</sup>	Dawkowanie	Częstość podawania
I linia	AC	doksorubicyna cyklofosfamid	60 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	EC	epirubicyna cyklofosfamid	75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	FAC	fluorouracyl <sup>4</sup> doksorubicyna cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni



Etap leczenia	Nazwa schematu	Schemat leczenia <sup>1</sup>	Dawkowanie	Częstość podawania
	FEC	fluorouracyl epirubicyna cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 75-100 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	CMF	cyklofosfamid <sup>4</sup> metotreksat fluorouracyl	100 mg/m <sup>2</sup> w 1-14. dniu 40 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 600 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 28 dni
	AT	doksorubicyna docetaksel <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 21 dni
	AP	doksorubicyna paklitaksel <sup>3</sup>	50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 220 mg/m <sup>2</sup> w 2. dniu	co 21 dni
	DOX	doksorubicyna	20 (lub 60-75) mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu	co 7 (lub 21) dni
		pegylowana doksorubicyna liposomalna	50 (lub 60-75) mg/m <sup>2</sup>	co 28 (lub 21) dni
NA	winorelbina doksorubicyna	25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 50 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu lub 25-30 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 21 dni	
II linia	NF	winorelbina winorelbina fluorouracyl	25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu 25 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 6. dniu 500 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 21 dni
		fluorouracyl	750 mg/m <sup>2</sup> w 1-5. dniu	
		kapecytabina <sup>4</sup>	950 mg/m <sup>2</sup> /2 × dziennie w 1-14. dniu	
	DC	docetaksel kapecytabina <sup>4</sup>	75 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 950 mg/m <sup>2</sup> /2 × dzień w 1-14. dniu	co 21 dni
	PG	paklitaksel gemcytabina	175 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 1250 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	KG	karboplatyna gemcytabina	AUC2 w 1. i 8. dniu 1000 mg/m <sup>2</sup> w 1. i 8. dniu	co 21 dni
	PXL	paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup>	co 7 dni
	DXL	docetaksel	60-100 mg/m <sup>2</sup>	co 21 dni
	Kapecytabina	kapecytabina <sup>4</sup>	2500 mg/m <sup>2</sup> (2 × 1250 mg) w 1-14. dniu	co 21 dni
	VRB	winorelbina	25-30 mg/m <sup>2</sup> lub 60-80 mg/m <sup>2</sup> doustnie	co 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1 × tydz.
Erybulina	erybulina	1,4 mg/m <sup>2</sup> iv. w 1. i 8. dniu	co 21 dni	

<sup>1</sup> leki podawane we wlewie dożylnym

<sup>2</sup> wlew 1-godzinny;

<sup>3</sup> wlew 3-godzinny;

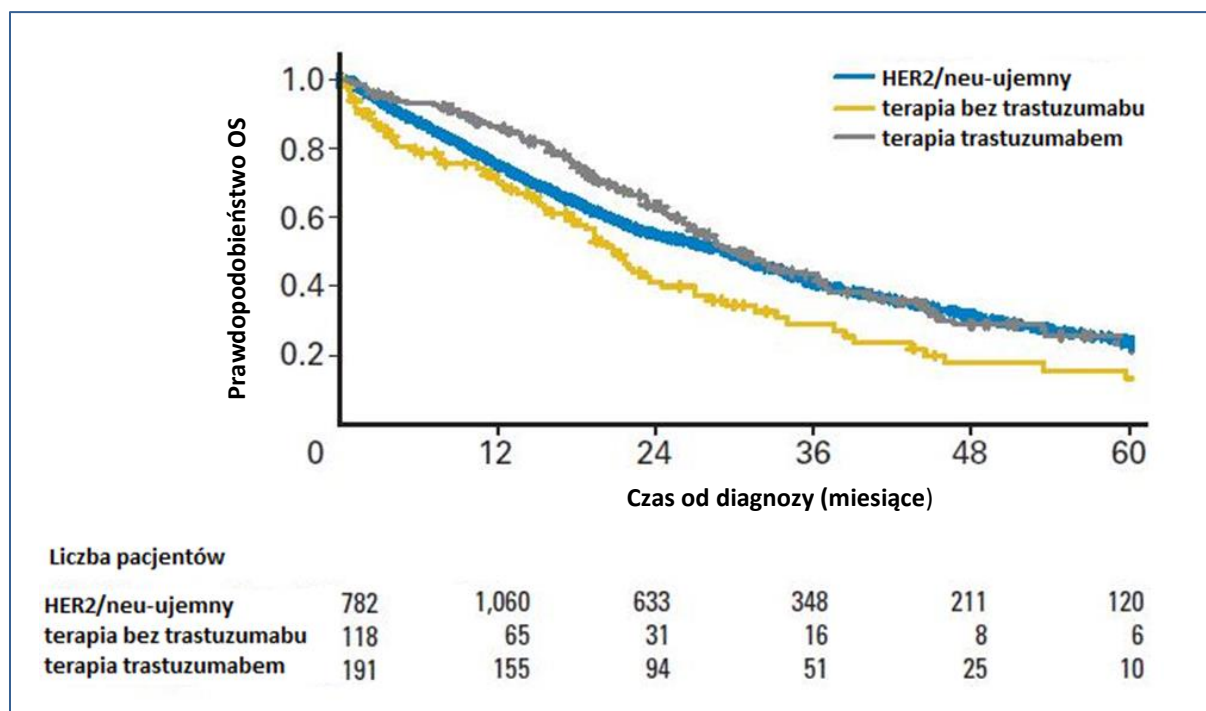
<sup>4</sup> doustnie.

Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się w wyniku terapii antracyklinami – doksorubicyną i epirubicyną (w szczególności u chorych wcześniej nieleczonych) lub lekami z grupy taksanów (paklitaksel, docetaksel), w przypadku których obserwuje się najwyższe odsetki odpowiedzi obiektywnej.

**Stwierdzenie nadekspresji białka lub amplifikacji genu HER2 u chorych na raka w stadium uogólnienia jest wskazaniem do skojarzenia chemioterapii z leczeniem anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib).**

**Skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem** skutkuje wydłużeniem przeżycia całkowitego i wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji nowotworu w tej grupie chorych. Przed wprowadzeniem do użytku trastuzumabu stosowane schematy chemioterapii bez skojarzenia z terapią anty-HER2 przynosiły krótkotrwały efekt, szybko dochodziło do progresji nowotworu i zgonu. Skojarzenie trastuzumabu z paklitakselem lub trastuzumabu z docetakselem w I linii leczenia spowodowało wydłużenie odpowiednio TTP o około 3 i 6 miesięcy oraz czasów przeżycia całkowitego OS odpowiednio o około 5 i 8,5 miesiąca (*Slamon 2001, Marty 2005*). Odkrycie receptora HER2 i wprowadzenie pierwszej terapii anty-HER2 - trastuzumabu do leczenia uogólnionego raka piersi były niekwestionowanym przełomem leczenia tej szczególnej grupy chorych. Wprowadzenie trastuzumabu zmieniło biologiczny przebieg raka HER2-dodatniego, w którym przeżycie stało się podobne jak w raku HER2-ujemnym (Rysunek 1, *Dawood 2010*).

Rysunek 1. Prawdopodobieństwo uzyskania przeżycia całkowitego (*Dawood 2010*).



OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*).

**Pertuzumab**, będący przedmiotem niniejszego raportu, który jest przeciwciałem blokującym dimeryzację receptorów HER2, podany w skojarzeniu z chemioterapią docetakselem i z trastuzumabem w I linii leczenia choroby uogólnionej wydłuża czas do progresji choroby (*Jassem 2014*). Udowodniono także znamienny wpływ pertuzumabu na poprawę przeżycia całkowitego pacjentów – jego wydłu-

żenie o 15,7 miesiąca (56,5 vs 40,8 miesiący w grupie placebo, 95% CI: 35,8; 48,3) (Swain 2015). Znaczenie tego faktu podkreślają wytyczne kliniczne, które w oparciu o przytoczone dowody naukowe zalecają stosowanie tego typu terapii (ASCO 2014).

Trastuzumab i lapatynib kojarzyć można również z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w I linii leczenia chorych ER/PgR-dodatnich i HER2-dodatnich (Jassem 2014), w szczególnych sytuacjach klinicznych.

**Trastuzumab emtanzyna** znacząco wydłuża PFS i przeżycie całkowite OS wobec skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną u chorych z progresją choroby po leczeniu taksoidami i trastuzumabem przy lepszym w stosunku do kapecytabiny i lapatynibu profilu bezpieczeństwa (Jassem 2014).

Z kolei skojarzenie **lapatynibu z kapecytabiną** wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu do leczenia kapecytabiną, po niepowodzeniu uprzedniego leczenia trastuzumabem (Jassem 2014) bez wydłużenia przeżycia całkowitego.

#### 1.2.1.4.1.1. *Leczenie anty-HER2 – mechanizm działania trastuzumabu i pertuzumabu*

W leczeniu przerzutowego raka stosuje się wiele chemioterapeutyków, przy czym częstość odpowiedzi jak i czas trwania przeżycia wolnego od progresji są niezadowalające. Dodatkową poprawę przyniosło wprowadzenie w latach 90. do leczenia docetakselu, ale dopiero dokładniejsze poznanie biologii nowotworu i identyfikacja receptora HER2 oraz poznanie znaczenia jego nadekspresji w komórkach raka piersi, pozwoliły na wyróżnienie podgrupy chorych HER2-dodatnich oraz zapoczątkowały prace nad licznymi lekami ukierunkowanymi na ten cel molekularny (Dębska 2011).

Receptor HER2 należy do rodziny receptorów epidermalnego czynnika wzrostu (HER1 [EGFR], HER2, HER3, oraz HER4), odpowiadających za wzrost komórek, przeżycie i różnicowanie, przez co odgrywają one istotną rolę w nowotworzeniu. Zbudowane są z domen: zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej się z ligandem, domeny transbłonowej, wewnątrzkomórkowej o aktywności kinazy tyrozynowej oraz wewnątrzkomórkowego fragmentu C-końcowego, przez który przekazywany jest sygnał (Reynolds 2014). Domena zewnątrzkomórkowa receptora HER2 posiada 4 subdomeny (Dębska 2011).

Każdy z receptorów HER jest nieaktywny jako monomer. Przyłączenie liganda do domeny zewnątrzkomórkowej receptorów HER1, HER3 lub HER4 prowadzi do zmiany konformacyjnej i umożliwia dimeryzację receptorów (Dębska 2011, Reynolds 2014). Proces ten może mieć charakter homodimeryzacji lub heterodimeryzacji (Dębska 2011). Kluczową rolę odgrywa tu receptor HER2, jako preferowany partner dimeryzacji. Jak dotąd nie odkryto jego ligandu, natomiast wiadomo, że występuje on w konformacji zawsze umożliwiającej dimeryzację (Reynolds 2014). Dimeryzacja prowadzi do pobu-

dzenia domen wewnątrzkomórkowych, co prowadzi do pobudzenia wewnątrzkomórkowych białek sygnałowych i uruchomienia procesów transkrypcyjnych w jądrze komórkowym. Ostatecznym efektem pobudzenia szlaku sygnałowego jest odpowiedź komórkowa – pobudzenie proliferacji i migracji, uwolnienie czynników angiogennych lub hamowanie apoptozy (Dębska 2011).

W sytuacji, kiedy dochodzi do nadekspresji receptora HER2 może on ulegać homodimeryzacji, a sygnalizacja komórkowa jest konstytutywna i niezależna od przyłączenia liganda (Reynolds 2014).

Nadekspresja HER2 w raku piersi jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się krótszym czasem przeżycia całkowitego w naturalnym przebiegu choroby (Pauletti 2000).

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

Dodanie trastuzumabu do standardowej chemioterapii istotnie wydłuża czas do progresji choroby oraz przeżycie całkowite w przerzutowym raku piersi HER2-dodatnim (Slamon 2001, Marty 2005). Niemniej, u większości pacjentów z przerzutowym rakiem dochodzi ostatecznie do progresji choroby, co wskazuje na konieczność poszukiwania nowych terapii (Nahta 2007).

Produkt leczniczy Perjeta® (pertuzumab) jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest nacelowane na subdomenę II domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2, dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4 (ChPL Perjeta® 2015). W praktyce oznacza to, że wiąże się on z innym epitopem niż trastuzumab (Tokajuk 2011, Reynolds 2014). W rezultacie tego produktu leczniczego Perjeta® hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozitolowej (PI3K).

Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab, podobnie jak trastuzumab, pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Mechanizm działania pertuzumabu jest komplementarny do mechanizmu trastuzumabu i wzmacnia jego efektywność kliniczną (*ChPL Perjeta® 2015*).

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

Podsumowując, terapia skojarzona pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią stanowi innowacyjną i najbardziej skuteczną formę leczenia pacjentów w I linii choroby uogólnionej. Wskazują na to wyniki badania *CLEOPATRA*, gdzie dodanie pertuzumabu do standardowego leczenia trastuzumabem z docetakselem prowadziło do znamienego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby o ponad 6 miesięcy, a przeżycia całkowitego o blisko 16 miesięcy (odpowiednio: PFS 18,6 vs 12,8 miesiąca oraz OS 56,7 vs 40,3 miesiąca) (*Swain 2015*).

### **1.3. Obecny i proponowany zakres finansowania terapii raka piersi HER2-dodatniego**

W chwili powstawania niniejszego opracowania w warunkach polskich realizowany jest program leczenia raka piersi, który refundowany jest ze środków publicznych, a w ramach którego w leczeniu adjuwantowym oraz leczeniu chorych z przerzutowym rakiem piersi stosowany jest trastuzumab, natomiast w leczeniu uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Poniżej przedstawiono (Tabela 8) kryteria włączenia oraz wykluczenia do omawianego programu, pochodzące z załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (MZ 23/04/2015). Przedstawiono również zapisy uzgodnionego programu lekowego (Tabela 9).

Tabela 8. Program lekowy: leczenie raka piersi (ICD – 10: C50) (MZ 23/04/2015).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</b></p> <p><b>1.1 Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. histologiczne rozpoznanie raka piersi;</li> <li>2. nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH));</li> <li>3. nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania (I - T1c N0, II - T0-2 N0-1 lub IIIA - T3 N1);</li> <li>4. zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2);</li> <li>5. leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub,</li> <li>b. wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające);</li> </ol> </li> <li>6. czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+) lub</li> <li>b. największą średnicę guza powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pa-</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</b></p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca wynosi 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach, zaczynając od dawki nasycającej. Lek podaje się w 90- minutowym wlewie dożylnym.</p> <p>Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej dawkę podtrzymującą leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tygodnie, zgodnie z uprzednim planem leczenia. Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez około 90 minut), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tygodnie od tego momentu. Świadczeniobiorców z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby. Świadczeniobiorcy powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli pierwsza dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.</p> <p>Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p><b>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</b></p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała.</p>	<p><b>1. Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</b></p> <p><b>1.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PgR);</li> <li>b) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>c) poziom kreatyniny,</li> <li>d) poziom ALAT;</li> <li>e) poziom AspAT;</li> <li>f) stężenie bilirubiny;</li> <li>g) USG jamy brzusznej;</li> <li>h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</li> <li>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</li> <li>j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca);</li> <li>k) konsultacja kardiologiczna</li> </ol> <p><b>1.2 Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) poziom kreatyniny;</li> <li>c) poziom ALAT;</li> <li>d) poziom AspAT;</li> <li>e) stężenie bilirubiny;</li> <li>f) EKG.</li> </ol> <p>Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>chowych węzłach chłonnych (cecha pN0);</p> <p>7. wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>8. wykluczenie ciąży.</p> <p><b>2. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</b></p> <p><b>2.1 Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) - (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną);</li> <li>2. udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym);</li> <li>3. udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii);</li> <li>4. udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną;</li> <li>5. udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/- w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH));</li> <li>6. stan sprawności 0-2 wg WHO;</li> </ol>	<p>Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest niższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy:</p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca wynosi 6 mg/kg podawana w 3 tygodniowych odstępach, zaczynając od dawki nasycającej. Lek podaje się we wlewie przez około 90 min.</p> <p>Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p><b>3. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</b></p> <p>Zalecana dawka dobową lapatynibu wynosi 1.250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby – dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2.000mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21-dniowych.</p>	<p>w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</p> <p><b>2. Paliatywne leczenie raka piersi</b></p> <p><b>2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PgR);</li> <li>b) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>c) poziom kreatyniny;</li> <li>d) poziom AlAT;</li> <li>e) poziom AspAT;</li> <li>f) stężenie bilirubiny;</li> <li>g) USG jamy brzusznej;</li> <li>h) RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</li> <li>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</li> <li>j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca);</li> <li>k) konsultacja kardiologiczna.</li> </ol> <p><b>2.2 Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) poziom kreatyniny;</li> <li>c) poziom AlAT;</li> <li>d) poziom AspAT;</li> <li>e) stężenie bilirubiny.</li> </ol> <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) USG jamy brzusznej;</li> <li>b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej</li> </ol>



ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7. prawidłowe wskaźniki czynności nerek;</p> <p>8. prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>9. prawidłowe wskaźniki czynności szpiku;</p> <p>10. wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>11. nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;</p> <p>12. wykluczenie ciąży.</p> <p>Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.</p> <p><b>3. Wyłączenie z programu:</b></p> <p><b>1) Leczenie adjuwantowe raka piersi:</b></p> <p>a) rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego;</p> <p>b) zaawansowanie w stopniach I z cechą T1a i T1b oraz IIIB, IIIC i IV;</p> <p>c) progresja choroby w trakcie stosowania leku;</p> <p>d) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</p> <p>e) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji kli-</p>		<p>(w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</p> <p>c) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca);</p> <p>d) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej);</p> <p>e) EKG</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

- nicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca);
- f) frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;
- g) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;
- h) współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry;
- i) okres ciąży i karmienia piersią;
- j) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.

**2) Leczenie przerzutowego raka piersi:**

- a) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie;
- b) toksyczność według WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia,
- c) stan sprawności 3 - 4 według WHO,
- d) progresja choroby w trakcie stosowania leku:
  - wystąpienie nowych zmian nowotworowych lub
  - stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian,
- e) niewydolność krążenia i niewydolność wiercowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- f) ciąża

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU



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



### 1.4. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Perjeta® (*ChPL Perjeta® 2015*) i zapisach uzgodnionego programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi (Tabela 9).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi pertuzumab stosowany jest w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii stosowanych z powodu choroby przerzutowej (*ChPL Perjeta® 2015*).

Podobna definicja zawarta jest w programie lekowym, do którego włączani są pacjenci z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy nie otrzymali w przeszłości chemioterapii lub terapii anti-HER2 z powodu uogólnionego raka piersi (Tabela 8). Jest to również populacja zgodna z pacjentami włączanymi do rejestracyjnego badania *CLEOPATRA*.

### 1.5. Liczebność populacji docelowej

[Redacted content]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 1.6. Opis ocenianej interwencji – Perjeta® (pertuzumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 maja 2015 roku (*ChPL Perjeta® 2015*). Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej (*ChPL Perjeta® 2015*).

**Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji:** Obecnie żadna postać produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) nie jest refundowana w Polsce (*MZ 23/04/2015*).

Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Perjeta® (pertuzumab) (*ChPL Perjeta® 2015*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/13/813/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 26 maja 2015 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC13
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perjeta® 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji pertuzumab; Jedna fiolka 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30</li> </ul>	

mg/ml.

**Właściwości farmakodynamiczne****Mechanizm działania**

Produkt leczniczy Perjeta® jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego produkt leczniczy Perjeta® hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto produkt leczniczy Perjeta® pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Chociaż produkt leczniczy Perjeta® sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie produktu Perjeta® w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Populacyjna analiza farmokinetyczna została przeprowadzona na danych uzyskanych od 481 pacjentów z różnych badań klinicznych (fazy I, II i III) z różnymi typami zaawansowanych guzów, leczonych produktem leczniczym Perjeta® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w dawkach od 2 do 25 mg/kg, podawanych co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego trwającego 30-60 minut.

**Wchłanianie:** Produkt leczniczy Perjeta® jest podawany w postaci wlewu dożylnego. Inne drogi podawania leku nie były badane.

**Dystrybucja:** W licznych badaniach klinicznych objętość dystrybucji u typowego pacjenta wynosiła odpowiednio 3,1 l w kompartmentcie centralnym (Vc) i 2,46 l w kompartmentcie obwodowym (Vp).

**Metabolizm:** Metabolizm produktu Perjeta® nie był badany bezpośrednio. Przeciwciała są usuwane głównie w wyniku rozpadu.

**Eliminacja:** Mediana klirensu (Cl) produktu leczniczego Perjeta® wynosiła 0,235 litrów/dzień, a mediana okresu półtrwania wynosiła 18 dni.

**Liniowość/nieliniowość:** Perjeta® wykazuje liniową farmakokinetykę w zalecanym zakresie dawki.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu leczniczego Perjeta® między pacjentami w wieku < 65 lat (n = 306) a pacjentami w wieku ≥ 65 lat (n = 175).

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Nie prowadzono specyficznych badań zaburzeń czynności nerek pod wpływem produktu leczniczego Perjeta®. Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że ekspozycja na produkt Perjeta® u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny [Cl<sub>kr</sub>] 60 do 90 ml/min, N = 200) i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (Cl<sub>kr</sub> 30 do 60 ml/min, N = 71) była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (Cl<sub>kr</sub> powyżej 90 ml/min, N = 200). Nie stwierdzono związku między Cl<sub>kr</sub> a ekspozycją na produkt leczniczy Perjeta® w zakresie Cl<sub>kr</sub> (od 27 do 244 ml/min).

**Inne populacje specjalne:** Populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała różnic w zależności od wieku, płci i przynależności etnicznej (Japończycy i nie-Japończycy). Najbardziej istotnymi zmiennymi towarzyszącymi mającymi wpływ na klirens były stężenie albumin i beztłuszczowa masa ciała w punkcie wyjścia. Klirens ulegał zmniejszeniu u pacjentów z większym stężeniem albumin w punkcie wyjścia i zwiększeniu u pacjentów z większą beztłuszczową masą ciała. Jednak analizy czułości przeprowadzone przy zalecanej dawce i schemacie stosowania produktu leczniczego Perjeta® wykazały, że przy skrajnych wartościach tych dwóch zmiennych towarzyszących nie było istotnego wpływu na zdolność uzyskiwania docelowych stężeń w stanie stacjonarnym stwierdzonych w nieklinicznych modelach ksenoprzeszczepów guza. Dlatego nie ma potrzeby dostoso-

Właściwości farmakodynamiczne  
i farmakokinetyczne

## Wskazania

wania dawki produktu leczniczego Perjeta® na podstawie tych zmiennych towarzyszących.

Produkt leczniczy Perjeta® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Produkt leczniczy Perjeta® stosuje się wyłącznie z przepisu lekarza a leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Perjeta powinien być podawany przez personel medyczny przygotowany do wdrożenia odpowiedniego postępowania na wypadek reakcji anafilaktycznej oraz w warunkach umożliwiających natychmiastowy dostęp do urządzeń do resuscytacji.

Produkt leczniczy Perjeta® może być stosowany tylko u pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza, określonym jako wynik 3+ w przypadku metody immunohistochemicznej (IHC) i (lub) wskaźnik  $\geq 2,0$  w przypadku hybrydyzacji *in situ* (ISH), oznaczonym za pomocą zwiłdowanego testu.

Aby zapewnić otrzymanie dokładnych i odtwarzalnych wyników testu należy go przeprowadzić w specjalistycznym laboratorium, które zapewnia walidację stosowanych metod analitycznych. Pełna instrukcja wykonania testów i interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2.

**Dawkowanie**

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta® wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta® wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.

Zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta® wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana następnie co 3 tygodnie. Dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana.

Te produkty lecznicze należy podawać sekwencyjnie. Produkt leczniczy Perjeta® i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności. Gdy pacjent otrzymuje docetaksel, powinien on być podawany po produkcie leczniczym Perjeta® i trastuzumabie. Każdorazowo po wykonaniu wlewu produktu leczniczego Perjeta® i przed rozpoczęciem wlewu trastuzumabu lub docetakselu zalecane jest obserwowanie pacjentów przez 30 do 60 minut.

Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym Perjeta do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności.

**Opóźnienie podania lub pominięcie dawki**

Jeśli przerwa między dwoma kolejnymi wlewami jest krótsza niż 6 tygodni, należy jak najszybciej podać dawkę 420 mg produktu leczniczego Perjeta niezależnie od następnej planowej dawki.

Jeśli przerwa między dwoma kolejnymi wlewami wynosi 6 tygodni lub więcej, należy podać ponownie początkową dawkę nasycającą 840 mg produktu Perjeta w 60-minutowym wlewie dożylnym, a następnie co 3 tygodnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.

**Zmiana dawki**

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta.

Pacjenci mogą kontynuować terapię w okresie odwracalnego zahamowania czynności szpiku, wywołanego przez chemioterapię, jednak w tym czasie należy ich uważnie obserwować w celu wykrycia ewentualnych powikłań związanych z występowaniem neutropenii. Informacje o modyfikacjach dawek docetakselu znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego docetaksel (ChPL).

## Dawkowanie i sposób podawania

Nie zaleca się zmniejszania dawek trastuzumabu, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu (ChPL).

W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta®.

W przypadku przerwania terapii docetakselem leczenie produktem Perjeta® i trastuzumabem może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności.

#### **Zaburzenie czynności lewej komory**

Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta® i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku którejkolwiek z poniższych sytuacji:

- objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na występowanie zastoinowej niewydolności serca (w przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta® należy przerwać)
- spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction* - LVEF) do poziomu poniżej 40%
- gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o  $\geq 10\%$  poniżej wartości sprzed leczenia.

Produkt Perjeta® i trastuzumab można zacząć stosować ponownie, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu  $> 45\%$  lub poziomu 40-45% związanego ze spadkiem  $< 10\%$  poniżej wartości sprzed leczenia.

Jeśli po ponownej ocenie w ciągu około 3 tygodni wartość LVEF nie uległa poprawie lub uległa dalszemu pogorszeniu, należy poważnie zastanowić się nad przerwaniem terapii produktem Perjeta® i trastuzumabem, chyba, że uzna się, iż korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko.

#### **Reakcje na wlew**

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew, można spowolnić tempo wlewu lub przerwać wlew. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tlenu, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych.

#### **Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja**

Wlew należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja stopnia 4. wg. NCI-CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej.

#### **Osoby w podeszłym wieku**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pertuzumabu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Nie zaobserwowano istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pertuzumabu stosowanego u pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i u dorosłych pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Liczba danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczona.

#### **Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek**

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Perjeta® u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na ograniczoną liczbę danych farmakokinetycznych nie ma zaleceń, dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

#### **Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby**

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Perjeta® u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Nie jest możliwe określenie zalecanego dawkowania.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Perjeta® u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat. Nie ma znaczącej klinicznej potrzeby

## Przeciwwskazania

stosowania produktu leczniczego Perjeta® u dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi z przerzutami.

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy Perjeta® podaje się w wlewie dożylnym. Produkt nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 60 minut. Jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne mogą być podawane przez 30 minut do 60 minut.

Nadwrażliwość na pertuzumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu leczniczego stosowanego u pacjenta powinna zostać wyraźnie odnotowana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

**Zaburzenie czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)**

Zgłaszano przypadki zmniejszenia LVEF po zastosowaniu leków blokujących aktywność HER2, w tym produktu leczniczego Perjeta®. U pacjentów, u których wcześniej stosowano antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej ryzyko zmniejszenia LVEF może być większe. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA stosowanie produktu leczniczego Perjeta® w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wiązało się z częstszym występowaniem objawowego zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (ang. *left ventricular systolic dysfunction* - LVD) lub zmniejszeniem LVEF w porównaniu ze stosowaniem placebo, trastuzumabu i docetakselu.

Nie badano produktu leczniczego Perjeta® u pacjentów, u których: wartość LVEF przed leczeniem była  $\leq 50\%$ ; wcześniej występowała zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure* - CHF); wartość LVEF uległa zmniejszeniu  $< 50\%$  w trakcie wcześniejszej adjuwantowej terapii trastuzumabem lub miały miejsce stany mogące zaburzyć czynność lewej komory, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, poważna, wymagająca leczenia arytmia serca lub narastająca wcześniejsza ekspozycja na antracyklinę  $> 360$  mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny lub jej odpowiednik.

Należy oceniać LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Perjeta® i co trzy cykle w trakcie leczenia, aby się upewnić, czy wartość LVEF mieści się w zakresie wartości prawidłowych danej instytucji. Jeśli wartość LVEF wynosi  $< 40\%$  lub mieści się w zakresie 40-45% i wiąże się ze spadkiem o  $\geq 10\%$  poniżej wartości sprzed leczenia, produkt leczniczy Perjeta® i trastuzumab należy odstawić i powtórzyć ocenę LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub ulegnie dalszemu pogorszeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie terapii produktem leczniczym Perjeta® i trastuzumabem, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko.

**Reakcje na wlew**

Stosowanie produktu leczniczego Perjeta® wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wlewem. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach produktu leczniczego Perjeta®. Jeśli wystąpi istotna reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednie terapie. Należy oceniać stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta® u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem.. Ocena kliniczna powinna opierać się na ciężkości poprzednich reakcji i odpowiedzi na zastosowane leczenie działania niepożądanego.

**Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja**

Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, obserwowano w badaniach klinicznych z produktem Perjeta®. Leki stosowane w leczeniu takich reakcji, a także sprzęt ratunkowy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Stosowanie leku Perjeta® musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Perjeta® jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania



na pertuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **Gorączka neutropeniczna**

U pacjentów leczonych produktem Perjeta®, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, trastuzumab i docetaksel, zwłaszcza podczas pierwszych 3 cykli leczenia. Biorąc pod uwagę zbliżoną najmniejszą liczbę neutrofilów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perjeta® i pacjentów przyjmujących placebo, większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych produktem Perjeta® może być związana z większą częstością występowania zmian zapalnych błony śluzowej i biegunki u tych pacjentów. Należy rozważyć objawowe leczenie zapalenia błony śluzowej i biegunki. W rejestrycyjnym badaniu *CLEOPATRA* nie zgłaszano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem.

#### **Antykoncepcja**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Perjeta® oraz przez 6 miesięcy od czasu przyjęcia jego ostatniej dawki.

#### **Ciąża**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pertuzumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną. Produkt leczniczy Perjeta® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

#### **Karmienie piersią**

Ze względu na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem ludzkim, a ryzyko wchłaniania jej i negatywnego wpływu na zdrowie niemowlęcia jest nieznane, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Perjeta® dla kobiety.

#### **Płodność**

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających wpływ pertuzumabu na płodność zwierząt. Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, dotyczące ryzyka wystąpienia negatywnego wpływu na męski układ rozrodczy. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu po ekspozycji na pertuzumab u dojrzałych płciowo samic małp *Cynomolgus*.

W badaniu dodatkowym z udziałem 37 pacjentów, prowadzonym w ramach randomizowanego, rejestrycyjnego badania *CLEOPATRA*, nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między produktem leczniczym Perjeta® i trastuzumabem ani między produktem Perjeta® i docetakselem. Dodatkowo populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała istnienia interakcji lekowych między produktem leczniczym Perjeta® i trastuzumabem ani między produktem Perjeta® i docetakselem.

W czterech badaniach oceniono wpływ produktu leczniczego Perjeta® na farmakokinetykę podawanych jednocześnie leków cytotoksycznych, docetakselu, gemcytabiny, erlotynibu i kapecytabiny. Nie wykazano istnienia interakcji farmakokinetycznej między produktem leczniczym Perjeta® a którymkolwiek z tych leków. Farmakokinetyka produktu leczniczego Perjeta® w tych badaniach była porównywalna do farmakokinetyki obserwowanej w badaniach z zastosowaniem jednego leku.

Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych można przewidywać, że produkt leczniczy Perjeta® nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których występują reakcje na wlew, należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

**Specjalne środki dotyczące usuwania i  
przygotowywania produktu lecznicze-  
go do stosowania**

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Perjeta® nie zawiera żadnych konserwantów zwalczających drobnoustroje. Dlatego należy dbać o zapewnienie jałowości przygotowanego roztworu do wlewu, który powinien być przygotowany przez pracownika opieki zdrowotnej.

Produkt leczniczy Perjeta® jest przeznaczony do jednorazowego użytku i jest podawany we wlewie dożylnym.

Nie wolno wstrząsać fiolki. Z fiolki należy pobrać 14 ml koncentratu produktu leczniczego Perjeta® i rozcieńczyć w 250 ml worku infuzyjnym z PVC lub poliolefiny bez PVC, zawierającym 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu powinien zawierać około 3,36 mg pertuzumabu (840 mg/250 ml) dla dawki początkowej, kiedy wymagane jest użycie dwóch fiolek, i około 1,68 mg pertuzumabu (420 mg/250 ml) w przypadku dawki podtrzymującej, kiedy wymagane jest użycie jednej fiolki.

W celu wymieszania roztworu worki należy delikatnie obracać tak, aby uniknąć spienienia.

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo przed podaniem należy obejrzeć czy nie zawierają drobin i kolor roztworu nie uległ zmianie. W przypadku zaobserwowania drobin lub zmiany koloru, nie należy używać roztworu. Po przygotowaniu wlewu należy go niezwłocznie podać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii raka piersi HER2-dodatniego

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na HER2-dodatniego i nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie (z ang. *rapid review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

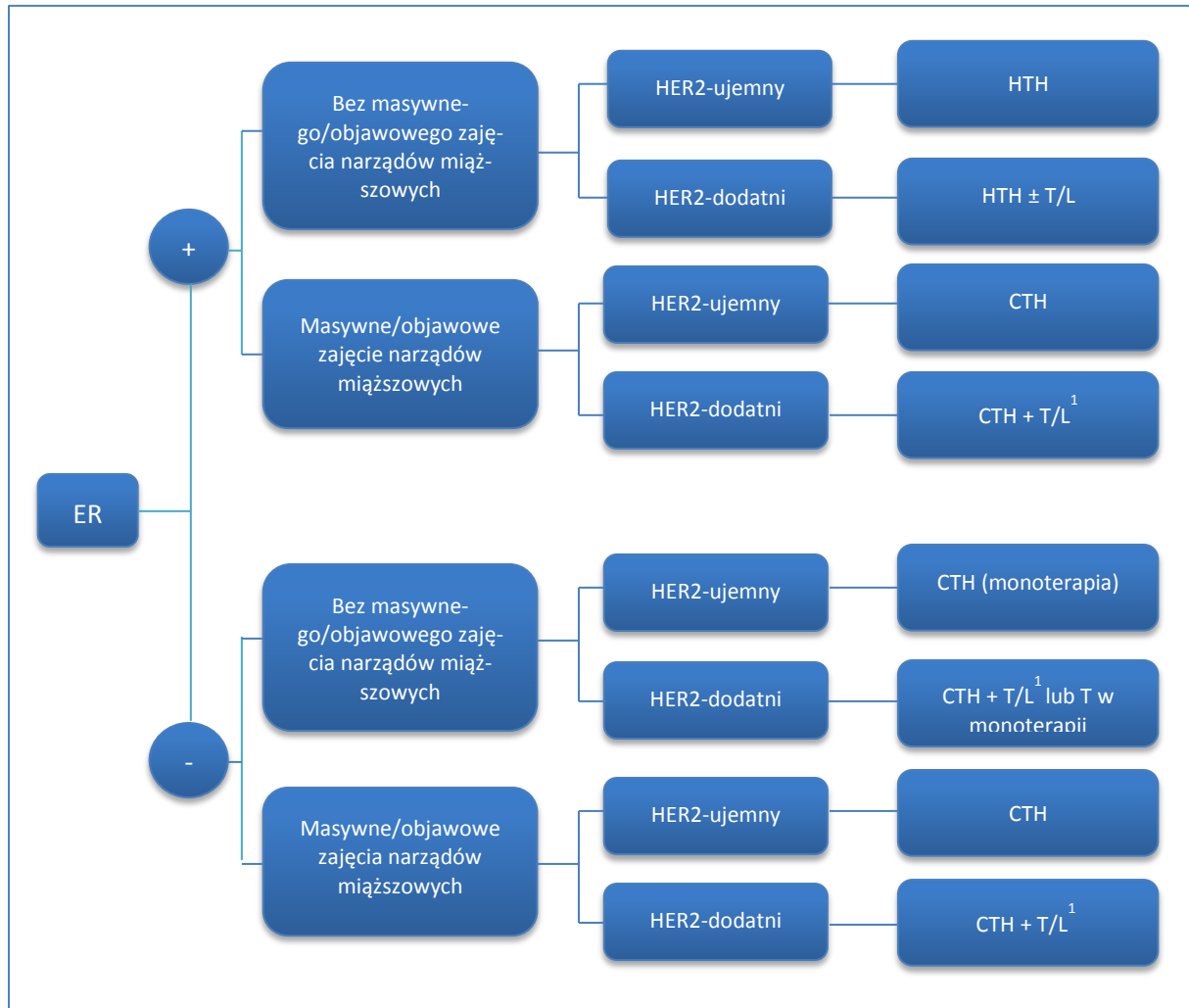
- *European Society of Medical Oncology (ESMO);*
- *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG);*
- *The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) i Society of Geriatric Oncology (SIOG);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO);*
- *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO);*
- *BlueCross BlueShield (BCBS);*
- *Japanese Breast Cancer Society (JBCS);*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM);*
- *Alberta Health Service (AHS);*
- *National Breast Cancer Center (NBCC);*
- *St Gallen International Breast Cancer Conference (St Gallen);*
- *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. oraz Deutschen Krebshilfe e.V.*

Odnaleziono jedno wytyczne polskie oraz siedemnaście dokumentów z zaleceniami zagranicznymi.

### 1.7.1. Wytyczne krajowe

W publikacji Polskiej Unii Onkologii z 2014 r. zalecane są następujące schematy leczenia zaawansowanego raka piersi:

Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi (PUO 2014).



<sup>1</sup> skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymywały trastuzumab w uzupełniającym leczeniu; CTH – chemioterapia; HTH – hormonoterapia; L – lapatynib; T – trastuzumab.

Według tych zaleceń nie należy stosować jednocześnie chemioterapii i hormonoterapii. W przypadku pacjentów HER2-dodatnich wskazane jest kojarzenie chemioterapii (schematy niezawierające antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2 (zgodnie z obowiązującymi aktualnie zasadami refundacji). W publikacji PUO opisane są następujące rodzaje leczenia anti-HER2: trastuzumab, lapatynib, pertuzumab, trastuzumab-emtanzyna. Ponadto opisano bisfosfoniary oraz denosumab. W publikacji podkreślono, iż pertuzumab dodany do chemioterapii I linii złożonej z docetakselu i trastuzumabu wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby, jednak obecnie nie jest terapią refundowaną.

U chorych z nawrotem miejscowym choroby, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, w zależności od sytuacji klinicznej, można zastosować radykalną radioterapię (w dawce 50 Gy) z dodatkową dawką na okolicę wznowy lub paliatywną radioterapię, a u chorych, którzy byli wcześniej napromieniani można rozważyć dodatkową radioterapię w warunkach hipotermii. U pacjentów z nawrotem choroby w okolicznych węzłach chłonnych, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć radykalną radioterapię ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku nawrotu węzłowego w obszarach wcześniej napromienianych nie stosuje się ponownie radioterapii (PUO 2014).

### 1.7.2. Wytyczne zagraniczne

Zgodnie ze wspólnymi rekomendacjami wydanymi w 2014 roku przez *European School of Oncology* oraz *European Society For Medical Oncology (ESO-ESMO 2014)*, u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane są następujące schematy leczenia z zastosowaniem pertuzumabu:

- w I linii leczenia pacjentów HER2-dodatnich chorych na przerzutowego raka piersi wcześniej nieleczonych korzystniejsza jest (pod względem OS) chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem w porównaniu z chemioterapią w skojarzeniu z trastuzumabem (poziom rekomendacji IA); jak do tej pory nie określono porównania tego schematu leczenia z innymi terapiami anty-HER2 np. trastuzumabem-emtanzyny (T-DMI);
- jak do tej pory nie ma dowodów na zasadność stosowania trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią poza I linią leczenia, po leczeniu trastuzumabem i pertuzumabem oraz chemioterapią w I linii leczenia (np. kontynuacji tego leczenia w czasie progresji choroby), a co za tym idzie ta terapia trójlekowa nie powinna być stosowana poza pierwszą linią leczenia poza badaniami klinicznymi; u pacjentów HER2-dodatnich chorych na przerzutowego raka piersi wcześniej nieleczonych pertuzumabem dopuszczalne jest jego stosowanie poza pierwszą linią leczenia (poziom rekomendacji IIC) (ESO-ESMO 2014).

Z kolei u chorych na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego, niezapalnego raka piersi eksperci ESO-ESMO rekomendują stosowanie leczenia systemowego (a nie wycięcia lub radioterapii) (poziom rekomendacji: opinia eksperta). U chorych na nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego, niezapalnego raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane jest równoległe stosowanie taksanów i terapii anty-HER2 aż do momentu osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) (poziom rekomendacji 1A). Ponadto do leczenia tych pacjentów należy włączyć chemioterapię opartą na antracykli-

nach (poziom rekomendacji 1A), a kiedy są one podawane należy jednocześnie stosować terapię anty-HER2 (poziom rekomendacji 1A) (*ESO-ESMO 2014*).

Zgodnie z wytycznymi *The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)* i *Society of Geriatric Oncology (SIOG)* u pacjentek starszych chorych na przerzutowego raka piersi zalecane są:

- jeśli rak piersi jest ER-dodatni terapią pierwszego wyboru jest hormonoterapia;
- jeśli rak piersi jest HER2-dodatni należy stosować terapię anty-HER2 i chemioterapię;
- jeśli rak piersi jest HER2-dodatni i ER-dodatni z przeciwwskazaniami do chemioterapii lub nie jest stosowane leczenie ratujące życie należy stosować terapię anty-HER2 w połączeniu z hormonoterapią;
- jeśli rak piersi jest HER2-dodatni i ER-ujemny, należy rozważyć terapię trastuzumabem (*EUSOMA 2012*).

Natomiast u pacjentek starszych chorych na lokalnie zaawansowanego raka piersi lub z rozległym guzem należy rozważyć zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej, jeśli rak piersi jest potrójnie ujemny (*EUSOMA 2012*).

W publikacji opisano następujące rodzaje leczenia anty-HER2: trastuzumab, lapatynib, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (*EUSOMA 2012*). Zgodnie z wytycznymi EUSOMA u młodych chorych (w wieku < 40 lat) na przerzutowego raka piersi nie rekomenduje się stosowania bardziej agresywnej terapii niż u pacjentek starszych. Również zalecenia dotyczące rodzaju stosowanej chemioterapii nie powinny różnić się w porównaniu do tych, które rekomendowane są u pacjentek starszych o takiej samej charakterystyce choroby i nasileniu. W przypadku pojedynczych przerzutów trzewnych powinno się rozważyć leczenie miejscowe, natomiast chore z nieoperacyjną wznową miejscową powinny otrzymywać leczenie systemowe (*EUSOMA 2012a*).

Według wytycznych *Central European Cooperative Oncology Group*, które ukazały się w 2009 roku, u chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane jest leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią nieopartą na antracyklinie, bez względu na wiek pacjenta lub wcześniejsze leczenie adjuwantowe chemioterapią. Stosowanie trastuzumabu w monoterapii jest dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów osłabionych lub powolnym przebiegiem (*indolent disease*). Istnieje także możliwość łączenia terapii anty-HER2 z hormonoterapią u pacjentów dodatnich pod względem ekspresji HER2 i hormonoreceptorów (*CECOG 2009*).

W 2014 roku ukazały się rekomendacje *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2014)* dotyczące terapii systemowej u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego. U pacjentów tych,

z wyjątkiem pacjentów ER-dodatnich lub PgR-dodatnich, rekomendowana jest w I linii leczenia terapia anty-HER2 (rekomendacja 1.A.I., typ: oparta na dowodach, jakość dowodu: wysoka, siła zalecenia: silne). Terapią anty-HER2 rekomendowaną w I linii leczenia u tych pacjentów jest skojarzenie: trastuzumabu, pertuzumabu i taksanu, chyba że istnieją ograniczenia co do stosowania taksanu (rekomendacja 1.B.I., typ: oparta na dowodach, jakość dowodu: wysoka, siła zalecenia: silne). Pertuzumab może być podany w III linii leczenia chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi, u których nastąpiła progresja choroby w czasie, po drugiej lub wyższej linii leczenia przeciwko HER2, a którzy nie otrzymywali pertuzumabu (rekomendacja 1.B.III.b., typ: nieformalne porozumienie, jakość dowodu: niewystarczająca, siła zalecenia: słabe). Z kolei u chorych na HER2-dodatniego, ER-dodatniego (PgR-dodatniego lub ujemnego) zaawansowanego raka piersi rekomendowane są następujące schematy w I linii leczenia:

- terapia anty-HER2 + chemioterapia (rekomendacja 2.A.I., typ: oparta na dowodach, jakość dowodu: wysoka, siła zalecenia: silna);
- hormonoterapia + trastuzumab lub lapatynib (w wybranych przypadkach) (rekomendacja 2.A.II., typ: oparta na dowodach, jakość dowodu: wysoka, siła zalecenia: średnia);
- hormonoterapia (w wybranych przypadkach tj. przy słabym nasileniu choroby, obecności chorób współistniejących [przeciwwskazań do leczenia terapią anty-HER2 np. zastoinowej niewydolności serca] i/lub występowanie długiego okresu wolnego od choroby – rekomendacja 2.C.) (rekomendacja 2.A.I., typ: oparta na dowodach, jakość dowodu: pośrednia, siła zalecenia: słaba) (ASCO 2014).

*National Comprehensive Cancer Network* w dokumencie 11 marca 2015 r. rekomenduje (NCCN 2015, wersja 2.2015) następujące schematy leczenia I linii u pacjentów chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi lub z nawrotem choroby:

- pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (kategoria rekomendacji 1);
- pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel (kategoria rekomendacji 2A).

Inne opcje terapeutyczne stanowi trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z:

- paklitakselem ± karboplatyną;
- docetakselem;
- paklitakselem;
- winorelbiną;
- kapecytabiną (kategoria rekomendacji 2A).

Według NCCN 2015 u chorych na HER2-dodatniego i ER-ujemnego i PgR-ujemnego lub HER2-dodatniego i ER-dodatniego i/lub PgR-dodatniego opornego na hormonoterapię przerzutowego raka piersi jako I linia leczenia preferowana jest terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem (kategoria rekomendacji 2A). U pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w czasie I linii leczenia opartej na trastuzumabie rekomendowana jest kontynuacja leczenia anty-HER2. Rekomendacja ta obejmuje także chorych ze zdiagnozowaną chorobą przerzutową HER2-dodatnią, po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym trastuzumabem. W rekomendacjach NCCN wyszczególniono także dawki i schematy podawania leków w ramach terapii HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi, jednak jak podkreślono, nie jest znany optymalny czas terapii anty-HER2 u pacjentów uzyskujących długookresową kontrolę choroby. Leczeniem preferowanym u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię trastuzumabem jest trastuzumab emtanzyna (T-DMI) (kategoria rekomendacji 2A) (NCCN 2015, wersja 2.2015).

W 2015 roku ukazały się także wytyczne niemieckiej grupy roboczej *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* zrzeszającej specjalistów onkologii ginekologicznej. W I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 rekomendują oni następujące schematy leczenia (AGO 2015):

- docetaksel + trastuzumab + pertuzumab (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bA, rekomendacja w skali AGO ++);
- (nab)paklitaksel + trastuzumab + pertuzumab (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);
- TDM-1 – u chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego zdiagnozowanego ≤ 6 miesięcy po leczeniu taksanem i trastuzumabem (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +);
- chemioterapia stosowana w I linii leczenia (taksany, winorelbina, paklitaksel/karboplatyna, kapecytabina/docetaksel) + trastuzumab (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +);
- monoterapia trastuzumabem (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +/-);
- taksany + lapatynib (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO -);
- taksany + trastuzumab + ewerolimus (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO -);



- trastuzumab + inhibitory aromatazy u pacjentów ER-dodatnich (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +/-);
- lapatynib + inhibitory aromatazy u pacjentów ER-dodatnich (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 2bB, rekomendacja w skali AGO +/-).

W przypadku chorych na HER2-dodatniego, dodatniego pod względem receptorów hormonów płciowych, zaawansowanego raka piersi może być rozważone, jako terapia z wyboru, leczenie anastrozolem lub letrozolem w skojarzeniu z trastuzumabem lub letrozolem lub fulwestranem w skojarzeniu z lapatynibem (AGO 2015).

Eksperti *BlueCross BlueShield* w dokumencie z marca 2014 roku rekomendują stosowanie trastuzumabu w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi w ramach terapii adjuwantowej, neoadjuwantowej i w leczeniu choroby przerzutowej (*BCBS 2014a*). Podobnie eksperci tej agencji w wydanych w kwietniu 2014 roku zaleceniach rekomendują stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem (np. docetakselem lub paklitakselem) w leczeniu pacjentów HER2-dodatnich w:

- terapii neoadjuwantowej lokalnie zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego stadium (o średnicy większej niż 2 cm lub z naciekiem w węzłach chłonnych) raka piersi lub
- terapii raka piersi z wznową miejscową lub przerzutowego raka piersi, jeśli pertuzumab nie był wcześniej podawany (*BCBS 2014*).

Z kolei w zaleceniach z sierpnia 2014 roku eksperci *BlueCross BlueShield* zalecają stosowanie trastuzumabu-emtanzyny w leczeniu pacjentów, którzy spełniają wszystkie z poniższych kryteriów:

- chorzy na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi;
- wcześniej leczeni lub z nawrotem choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej;
- wcześniej leczeni trastuzumabem i taksanem (*BCBS 2014b*).

W wytycznych *Japanese Breast Cancer Society* chemioterapia w skojarzeniu z terapią anty-HER2 z zastosowaniem trastuzumabu jest rekomendowana w I linii leczenia chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi lub ze wznową choroby (stopień rekomendacji A). Monoterapia trastuzumabem może być rozważona, jeśli może zapobiec progresji choroby utrzymując jakość życia (stopień rekomendacji C1). Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej trastuzumabu nie zaleca się stosowania chemioterapii w skojarzeniu z lapatynibem (stopień rekomendacji C2). U pacjentek po menopauzie chorych na HER2-dodatniego i dodatniego pod względem receptorów hormonów płciowych przerzu-

towego raka piersi lub ze wznową choroby może być rozważone leczenie hormonoterapią w skojarzeniu z terapią anti-HER2 (stopień rekomendacji C1) (*JBCS 2015*).

W publikacji *Spanish Society of Medical Oncology* z 2013 roku omówiono m.in. opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na przerzutowego raka piersi. U pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi zalecane jest stosowanie terapii anti-HER2 od pierwszej linii leczenia, a stosowanie skojarzenia dwóch leków z tej grupy może przynieść korzyści w niektórych grupach pacjentów. Podkreślono, że od wielu lat standardem stosowanym w tej linii leczenia jest terapia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, natomiast stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z doksorubicyną jest zabronione ze względu na przypadki zdarzeń sercowych obserwowanych w trakcie badań przyżyciowych. W badaniach III fazy, w których stosowano trastuzumab w skojarzeniu z winorelbina osiągnano podobny efekt terapeutyczny (pod względem PFS i OS) oraz lepszą tolerancję w porównaniu z terapią trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem. Innymi cytotoksykami stosowanymi w szczególnych przypadkach w skojarzeniu z trastuzumabem są: karboplatyna, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, kapecytabina czy nab-paklitaksel. Jednoczesne stosowanie chemioterapii i trastuzumabu powinno być ograniczone jedynie do przypadków choroby o bardzo agresywnym przebiegu. Dodatkowo omówiono dwa leki stosowane w terapii anti-HER2: lapatynib oraz pertuzumab. Według autorów publikacji skuteczność lapatynibu jest porównywalna ze skutecznością trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Na podstawie wyników badań III fazy wykazano także wyższość terapii pertuzumabem w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem nad terapią trastuzumabem i docetakselem. Podkreślono ponadto, iż w 2013 roku terapia ta została zaaprobowana w leczeniu I linii przez EMA. Terapia anti-HER2 powinna być stosowana aż do momentu, kiedy nastąpi progresja choroby lub nieakceptowalny poziom toksyczności (*SEOM 2013*).

Eksperti *Alberta Health Service*, w wydanych w 2013 roku zaleceniach praktyki klinicznej, powołując się na rekomendacje NCCN dotyczące leczenia chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego, zalecają stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia pacjentek, które nie były wcześniej leczone antracyklinami lub były leczone lub nie wykazywały odpowiedzi na leczenie (*AHS 2013*). U pacjentów wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi na leczenie antracykliną z nadekspresją HER2 zalecane jest stosowanie skojarzenia taksanów (docetakselu, paklitakselu) z trastuzumabem (*AHS 2013*).

Australijskie *National Breast Cancer Center* w 2010 roku wydało wytyczne dotyczące stosowania chemioterapii w leczeniu zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka piersi. W I linii leczenia rekomendowane są taksany (poziom dowodu I): paklitaksel, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, antymetabolity (poziom dowodu II), antymetabolity w skojarzeniu

z taksanami (poziom dowodu II), terapia celowana (trastuzumab, bewacyzumab, lapatynib) (poziom dowodu II) (NBCC 2010). W osobnych wytycznych opisano również sytuacje, w których zalecane jest stosowanie trastuzumabu:

- u chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub zapalnego raka piersi rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną (poziom dowodu III);
- u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w I linii leczenia (poziom dowodu II);
- trastuzumab może być także stosowany u pacjentek chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi w monoterapii, jeśli niemożliwe jest zastosowanie skojarzenia z terapią systemową (poziom dowodu II) (NBCC 2007).

Eksperti zgromadzeni na *St Gallen International Breast Cancer Conference* opracowali wspólne stanowisko dotyczące leczenia chorych na wczesnego inwazyjnego raka piersi. W obrębie chorych z nadekspresją HER2 rekomendowana jest terapia trastuzumabem w skojarzeniu z taksanami, ale nie antracykliną (*St Gallen 2013*).

Niemiecki dokument *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* opracowany wspólnie przez *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V.* oraz *Deutschen Krebshilfe e.V.* opisuje szczegółowo dostępne metody diagnostyczne, terapeutyczne oraz rehabilitację możliwą do zastosowania u chorych na raka piersi (*S3-Leitlinie 2012*). Potwierdzenie stanu HER2-dodatniego komórek rakowych jest wskazaniem do leczenia terapią anti-HER2 (typ rekomendacji A, poziom dowodu 1b). Do terapii adjuwantowej trastuzumabem w leczeniu inwazyjnego raka piersi mogą być zakwalifikowane chore z potwierdzonym immunohistochemicznie stanem HER2-dodatnim (ocena co najmniej 3+) lub jego nadekspresją wykazaną w badaniu FISH lub CISH (typ rekomendacji A, poziom dowodu 1b). U pacjentek z nasilonymi objawami (średnica guza  $\geq 1$  cm) terapia (neo)adjuwantowa trastuzumabem powinna trwać powyżej 1. roku (typ rekomendacji A, poziom dowodu 1b). W grupie pacjentów leczonych powyżej 1. roku zalecane jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (neo)adjuwantową (typ rekomendacji GCP). Trastuzumab w terapii adjuwantowej powinien być podawany jednocześnie z leczeniem taksanami w chemioterapii adjuwantowej (typ rekomendacji B, poziom dowodu 2a). W przypadku wskazań do zastosowania chemioterapii nowotworów  $> 10$  mm także powinien być podawany trastuzumab (typ rekomendacji GCP) (*S3-Leitlinie 2012*).

Autorzy publikacji podkreślają, że w większości przypadków lokalnie zaawansowany nieoperacyjny rak piersi dotyczy starszych pacjentek, a celem leczenia jest uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia, poprzez kontrolowanie rozwoju nowotworu. Możliwe jest u nich zastosowanie hormonoterapii. Dodatkową opcję terapeutyczną stanowi radioterapia (*S3-Leitlinie 2012*).

W dokumencie znalazły się także wytyczne dotyczące leczenia wznowy miejscowej lub postaci przerzutowej raka piersi. Przez wznowę miejscową rozumiana jest wznowa po tej samej stronie sutka, po tej samej stronie klatki piersiowej obejmująca leżącą w jej obrębie skórę, regionalne węzły chłonne leżące w dole pachowym, regionie obojczykowym oraz wzdłuż wewnętrznych naczyń sutkowych. Wznowa miejscowa predysponuje do wdrożenia leczenia miejscowego – mastektomii lub leczenia oszczędzającego. Można także zastosować pooperacyjną radioterapię a w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej radioterapia jest leczeniem z wyboru (*S3-Leitlinie 2012*).

W przypadku przerzutów odległych należy uzależnić wybór dalszego leczenia od oczekiwań pacjentki, obrazu klinicznego, obecności chorób współistniejących, wieku, stanu ogólnego, agresywności choroby i lokalizacji przerzutu, wcześniej zastosowanego leczenia oraz stanu receptora HER2 i receptorów hormonalnych oraz od tego czy pacjentka jest po menopauzie. I tak chore:

- na raka piersi HER2-dodatniego kwalifikowane są do leczenia terapią anti-HER2,
- na raka piersi dodatniego pod względem receptorów hormonów płciowych kwalifikowane są do hormonoterapii,
- wcześniej leczone chemioterapią i hormonoterapią kwalifikowane są do dalszego leczenia systemowego i terapii miejscowej (*S3-Leitlinie 2012*).

Dopuszczalne jest stosowanie trastuzumabu lub lapatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Stosowanie trastuzumabu możliwe jest u pacjentek, które nie otrzymywały antracykliny w kombinacji z paklitakselem w I linii leczenia. Lapatynib wydaje się być natomiast skuteczny u pacjentek wcześniej leczonych trastuzumabem (+ chemioterapia). Lapatynib może być stosowany także w I linii leczenia w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. W celu poprawy wyników leczenia paklitakselem lub kapecytabiną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi można zastosować dodatkowo bewacyzumab. Jeśli u pacjentki występują przerzuty do mózgu po zastosowaniu terapii trastuzumabem można rozważyć leczenie lapatynibem, ewentualnie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (*S3-Leitlinie 2012*).

Odnalezione wytyczne kliniczne podsumowano w tabeli poniżej. Najnowsze zalecenia opracowane przez ekspertów zagranicznych towarzystw medycznych podkreślają, iż pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią stanowi opcję terapeutyczną:

- w I linii leczenia u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi (AGO 2015, NCCN 2015, BCBS 2014, ESO-ESMO 2014, AHS 2013) lub z nawrotem choroby (NCCN 2015, BCBS 2014) lub
- chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego (ASCO 2014).

Tabela 11. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Stowarzyszenie (skrót nazwy)	Rok wydania rekomendacji	Opis rekomendacji
<b>Wczesny, inwazyjny rak piersi HER2-dodatni</b>		
<i>St Gallen International Breast Cancer (St Gallen)</i>	2013	– rekomendowana jest terapia trastuzumabem w skojarzeniu z taksanami, ale nie antracykliną.
<b>Nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany rak piersi HER2-dodatni</b>		
<i>European School of Oncology oraz European Society For Medical Oncology (ESO-ESMO)</i>	2014	– rekomendowane jest równoległe stosowanie taksanów i terapii anti-HER2 aż do momentu osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej u pacjentów chorych na nieoperacyjny, lokalnie zaawansowanego, niezapalnego raka piersi HER2-dodatniego; – do leczenia tych pacjentów należy ponadto włączyć chemioterapię opartą na antracyklinach, a kiedy są one podawane należy jednocześnie stosować terapię anti-HER2.
<i>Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. oraz Deutschen Krebshilfe e.V</i>	2012	– autorzy podkreślają, że typ ten dotyczy głównie starszych pacjentek, u których wskazane jest zastosowanie hormonoterapii. Dodatkową opcję terapeutyczną stanowi radioterapia.
<i>The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)</i>	2012	– chore z nieoperacyjną wznową miejscową powinny otrzymywać leczenie systemowe (EUSOMA 2012a)
<b>Zaawansowany rak piersi HER2-dodatni</b>		
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	2014	– terapia anti-HER2 jest rekomendowana u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, z wyjątkiem pacjentów ER-dodatnich lub PgR-dodatnich; – rekomendowaną w I linii leczenia terapią anti-HER2 u tych pacjentów są kombinacje: trastuzumabu, <b>peruzumabu</b> i taksanu, chyba że posiadają oni przeciwwskazania co do stosowania taksanu; – u chorych na HER2-dodatniego, ER-dodatniego (PgR-dodatniego lub ujemnego) zaawansowanego raka piersi w I linii leczenia rekomendowane są: <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia anti-HER2 + chemioterapia;</li> <li>• hormonoterapia + trastuzumab lub lapatynib;</li> <li>• hormonoterapia.</li> </ul>
<i>Polska Unia Onkologii (PUO)</i>	2013	– u pacjentów HER2-dodatnich wskazane jest skojarzenie chemioterapii (schematy niezawierające antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2.
<i>National Breast Cancer Center (NBCC)</i>	2010, 2007	– w I linii leczenia chorych na zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane są taksany: paklitaksel, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, antymetabolity, antymetabolity w skojarzeniu z taksanami lub terapia celowana (trastuzumab, bewacyzumab, lapatynib) (NBCC 2010); – u chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub zapalne-

Stowarzyszenie (skrót nazwy)	Rok wydania rekomendacji	Opis rekomendacji
<p>go raka piersi rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną (NBCC 2007).</p>		
<p><b>Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni</b></p>		
<p><i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)</i></p>	<p>2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w I linii leczenia pacjentów chorych na przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 rekomendowane są:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel + trastuzumab + <b>pertuzumab</b>;</li> <li>• paklitaksel + trastuzumab + <b>pertuzumab</b>;</li> <li>• TDM-1 – u chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego zdiagnozowanego ≤ 6. miesięcy po leczeniu adjuwantowym taksanem i trastuzumabem;</li> <li>• terapia stosowana w I linii leczenia (taksany, winorelbina, paklitaksel/karboplatyna, kapecytabina/docetaksel) + trastuzumab;</li> <li>• monoterapia trastuzumabem;</li> <li>• taksany + lapatynib;</li> <li>• trastuzumab + inhibitory aromatazy u pacjentów ER-dodatnich;</li> <li>• lapatynib + inhibitory aromatazy u pacjentów ER-dodatnich.</li> </ul> </li> <li>- u chorych na HER2-dodatniego, dodatniego pod względem receptorów hormonów płciowych zaawansowanego raka piersi może być rozważone, jako terapia z wyboru, leczenie anastrozolem lub letrozolem w skojarzeniu z trastuzumabem lub letrozolem w skojarzeniu z lapatynibem.</li> </ul>
<p><i>European School of Oncology oraz European Society For Medical Oncology (ESO-ESMO)</i></p>	<p>2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w I linii leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego korzystniejsza jest (pod względem OS) chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem i <b>pertuzumabem</b> w porównaniu z chemioterapią w skojarzeniu z trastuzumabem.</li> </ul>
<p><i>BlueCross BlueShield (BCBS)</i></p>	<p>2014a, 2014b</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu (BCBS 2014a);</li> <li>- u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej leczonych lub z nawrotem choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej, którzy byli wcześniej leczeni trastuzumabem i taksanem rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu-emtanzyny (BCBS 2014b).</li> </ul>
<p><i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i></p>	<p>2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi zalecane jest stosowanie terapii anti-HER2 od pierwszej linii leczenia;</li> <li>- standardową terapią anti-HER2 jest trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.</li> </ul>
<p><i>Alberta Health Service (AHS)</i></p>	<p>2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w I linii leczenia chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, którzy wcześniej nie byli leczeni antracyklinami lub nie wykazywali odpowiedzi na leczenie rekomendowane jest stosowanie <b>pertuzumabu</b> w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.</li> </ul>

Stowarzyszenie (skrót nazwy)	Rok wydania rekomendacji	Opis rekomendacji
<p>The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) i Society of Geriatric Oncology (SIOG)</p>	2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentek starszych chorych na przerzutowego raka piersi zalecane są:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o jeśli rak piersi jest ER-dodatni terapią pierwszego wyboru jest hormonoterapia;</li> <li>o jeśli rak piersi jest HER2-dodatni należy stosować terapię anty-HER2 i chemioterapię;</li> <li>o jeśli rak piersi jest HER2-dodatni i ER-dodatni z przeciwwskazaniami do chemioterapii lub nie jest stosowane leczenie ratujące życie należy stosować terapię anty-HER2 w połączeniu z hormonoterapią;</li> <li>o jeśli rak piersi jest HER2-dodatni i ER-ujemny, należy rozważyć terapię trastuzumabem (EUSOMA 2012).</li> </ul> </li> <li>- u pacjentek młodych (w wieku &lt; 40 lat) chorych na przerzutowego raka piersi nie rekomenduje się stosowania bardziej agresywnej terapii niż u pacjentek starszych;</li> <li>- zalecenia dotyczące rodzaju stosowanej chemioterapii nie powinny różnić się w porównaniu do tych, które rekomendowane są u pacjentek starszych o takiej samej charakterystyce choroby i nasileniu;</li> <li>- u pacjentek z pojedynczymi przerzutami trzewnymi powinno się rozważyć leczenie miejscowe (EUSOMA 2012a)</li> </ul>
<p>Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)</p>	2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rekomendowane jest leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią nieopartą o antracyklinach, bez względu na wiek pacjenta lub wcześniejsze leczenie adjuwantowe chemioterapią.</li> </ul>
<p>National Breast Cancer Center (NBCC)</p>	2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi rekomendowane jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w I linii leczenia;</li> <li>- trastuzumab może być także stosowany u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi w monoterapii, jeśli niemożliwe jest zastosowanie skojarzenia z terapią systemową</li> </ul>
<b>Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni lub wznową choroby</b>		
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p>	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w I linii leczenia u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi lub z nawrotem choroby rekomendowane są:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pertuzumab</b> + trastuzumab + docetaksel;</li> <li>• <b>pertuzumab</b> + trastuzumab + paklitaksel.</li> </ul> </li> <li>Inne opcje terapeutyczne stanowi trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z: paklitakselem ± karboplatiną; docetakselem; winorelbiną; kapecytabiną;</li> <li>- u chorych na HER2-dodatniego, ER-ujemnego i PgR-ujemnego lub ER-dodatniego i/lub PgR-dodatniego i opornego na hormonoterapię, przerzutowego raka piersi lub z nawrotem jako I linia leczenia preferowana jest terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem.</li> </ul>
<p>Japanese Breast Cancer Society (JBCS)</p>	2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- w I linii leczenia chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi lub ze wznową choroby rekomendowana jest chemioterapia w skojarzeniu z terapią anty-HER2 z zastosowaniem trastuzumabu;</li> <li>- u pacjentek po menopauzie chorych na HER2-dodatniego i dodatniego pod względem receptorów hormonów płciowych przerzutowego raka piersi lub ze wznową choroby może być rozważone leczenie hormonoterapią w skojarzeniu z terapią anty-HER2.</li> </ul>
<p>BlueCross BlueShield (BCBS)</p>	2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych ze wznową miejscową raka piersi HER2-dodatniego lub chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego rekomendowane jest stosowanie <b>pertuzumabu</b> w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem, jeśli pertuzumab nie był wcześniej podawany.</li> </ul>
<p>Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. oraz Deutschen Krebshilfe e.V</p>	2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych ze wznową miejscową zalecane jest wdrożenie leczenia miejscowego – mastektomii lub leczenia oszczędzającego. Można także stosować pooperacyjną radioterapię;</li> <li>- w przypadku pacjentów z nieoperacyjną wznową miejscową radioterapia jest leczeniem z wyboru;</li> </ul>

Stowarzyszenie (skrót nazwy)	Rok wydania rekomendacji	Opis rekomendacji
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z przerzutami odległym i chorych na raka piersi HER2-dodatniego wskazane jest leczenie terapią anty-HER2. Dopuszczalne jest stosowanie trastuzumabu lub lapatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (także w I linii leczenia). W celu poprawy wyników leczenia paklitakselem lub kapecytabiną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi można zastosować dodatkowo bewacyzumab.</li> <li>- jeśli u pacjentki występują przerzuty do mózgu po zastosowaniu terapii trastuzumabem można rozważyć leczenie lapatynibem, ewentualnie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.</li> </ul>
<b>Wznowa choroby</b>		
Polska Unia Onkologii (PUO)	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych z nawrotem miejscowym choroby, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, można zastosować radykalną radioterapię z dodatkową dawką na okolicę wznowy lub paliatywną radioterapię. U chorych, którzy byli wcześniej napromieniani można rozważyć dodatkową radioterapię w warunkach hipotermii;</li> <li>- u pacjentów z nawrotem choroby w okolicznych węzłach chłonnych, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć radykalną radioterapię ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku nawrotu węzłowego w obszarach wcześniej napromienianych nie stosuje się ponownie radioterapii.</li> </ul>

Data ostatniego wyszukiwania: 11 czerwca 2015 r.

Rekomendacje wydane przed wrześniem 2014 r. nie uwzględniały ostatecznych danych z badania CLEOPATRA wykazujących znamienne, bezprecedensowe wydłużenie przeżycia w grupie chorych na HER2-dodatniego uogólnionego raka piersi.

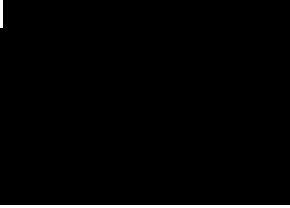


## 1.8. Rekomendacje agencji HTA

### 1.8.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Perjeta® był już poddany ocenie AOTMiT. Dnia 17 grudnia 2013 r. ukazały się stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT, których treść przedstawiono w poniższej tabeli. Zarówno w opinii Prezesa AOTMiT jak i Rady Przejrzystości uznano, iż dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność terapii pertuzumabem stosowanym w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem tj. powoduje on znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi obiektywnych. Wskazano również na możliwość refundowania takiej terapii po spełnieniu określonych warunków.

Tabela 12. Rekomendacje AOTMiT.

Stanowisko Rady Przejrzystości (AOTMiT 262/2013)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT (AOTMiT 178/2013)
<p><b>Decyzja:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006 w ramach programu lekowego: leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C-50) we wskazaniu: leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z uogólnionym rakiem piersi i obecnością przerzutów w narządach trzewnych jedynie pod warunkiem uzyskania obniżenia kosztu terapii substancją czynną do progu koszt-efektywności oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	<p><b>Decyzja:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006,)  oraz obniżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już finansowanych terapii wielolekowych w onkologii w ramach odrębnej grupy limitowej</p>
<p><b>Uzasadnienie:</b> Finansowanie pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka z dodatnim stanem HER2 i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy wykazały możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu (mediana w grupie chorych leczonych z udziałem pertuzumabu nie została osiągnięta przy medianie w grupie kontrolnej wynoszącej 37,6 miesiąca = zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>- znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem dodania pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu o około 6 miesięcy (mediana – odpowiednio – 18,7 miesiąca i 12,4 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 31%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu;</li> <li>- znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi pod wpływem dodania pertuzumabu do tra-</li> </ul>	<p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność pertuzumabu – stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem – u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2- dodatniego i wcześniej niepoddawanych chemioterapii lub/i leczeniu ukierunkowanemu molekularnie z powodu zaawansowanego nowotworu. Zastosowanie schematu leczenia z pertuzumabem wiąże się ze znamionym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego w analizie wstępnej, znamionym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz znamionym zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie pertuzumabu w ocenianym wskazaniu jest także rekomendowane w międzynarodowych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji związanych z ochroną zdrowia. (...)</p> <p>Prezes popiera stanowisko Rady Przejrzystości, iż warunkami finansowania terapii ze środków publicznych powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach pro-</p>

Stanowisko Rady Przejrzystości (AOTMIIT 262/2013)	Rekomendacja Prezesa AOTMIIT (AOTMIIT 178/2013)
<p>stuzumabu i docetakselu o około 11% (wskaźniki – odpowiednio – 80,2% i 69,3%) w całej populacji chorych uczestniczących w badaniu.</p> <p>Należy podkreślić, że wyniki analizy podgrup cytowanego badania (...) <i>CLEOPATRA</i> (...) wykazały zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia z udziałem pertuzumabu między chorymi z i bez obecności przerzutów w narządach trzewnych. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego znamienne zmniejszenie ryzyka dotyczyło jedynie pierwszej podgrupy (tzn. chore z przerzutami w trzewnych narządach) i wynosiło – odpowiednio – 37% i 43% (w podgrupie bez przerzutów trzewnych, czyli z przerzutami ograniczonymi jedynie do tkanek miękkich i kości, różnice nie były znamienne). Przyjmując, że nawroty miejscowe są zmianami w tkankach miękkich, należy zmodyfikować wskazanie refundacyjne (wyłączyć w projekcie programu chorych z wyłącznymi nawrotami miejscowymi oraz dodać obecność przerzutów w narządach trzewnych). Jednocześnie ze względu na bardzo wysokie koszty ocenianego produktu leczniczego oraz składowych terapii tylko znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez niższą cenę efektywną, przejęcie części kosztów terapii przez producenta obydwu składowych terapii i zdefiniowania maksymalnych kosztów ponoszonych przez płatnika na finansowanie tych technologii lekowych (mieszany RSS) w ramach programu lekowego, osiągnięcie progu koszt - efektywności względem schematu z zastosowaniem herceptyny i docetakselu oraz zbliżenia kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych warunkuje finansowanie takiej terapii ze środków publicznych.*</p>	<p>gramu lekowego oraz zbliżenie kosztu terapii łącznej do poziomu już będących w refundacji terapii onkologicznych.</p>

\* W odniesieniu do uzasadnienia Stanowiska Rady Przejrzystości: w notatce prasowej niemieckiej agencji IQWiG z dnia 01.07.2013 (dostępna *on-line* pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pertuzumab-hint-of-major-added-benefit.3670.html>), stwierdzono, iż wyniki analizy w podgrupach badania *CLEOPATRA* wskazują na możliwość większej korzyści terapeutycznej u chorych z przerzutami trzewnymi, jednak dane obarczone są dużą niepewnością; w żadnym wypadku nie stwierdzono by we wspomnianym badaniu wykazano „zasadnicze różnice pod względem wartości leczenia” chorych z przerzutami lub bez przerzutów trzewnych, jak stwierdzono w cytowanym Stanowisku.

Należy również zaznaczyć, że przeprowadzona analiza w podgrupach ma mniejszą wiarygodność i charakteryzuje się szeregiem ograniczeń, które zostały również w ogólnym zarysie przytoczone w Analizie Klinicznej i na które wskazywali sami autorzy próby *CLEOPATRA*, dyskutując uzyskane wyniki:

- Podgrupy rozważane w analizie przeżycia (w tym subpopulacje z przerzutami trzewnymi lub ich brakiem) zostały wcześniej zdefiniowane w protokole badania, jednak analiza

w podgrupach była eksploracyjna i nie posiadała mocy do oceny statystycznej istotności różnic. Liczba zdarzeń w poszczególnych podgrupach była niska, co uniemożliwia wykazanie istotnych różnic, mimo obecnego trendu wskazującego na większą korzyść ze stosowania pertuzumabu. Analiza podgrup charakteryzuje się niższą wiarygodnością od analizy w populacji ITT, a uzyskane wyniki zawsze należy traktować z większą ostrożnością.

- W badaniu *CLEOPATRA* nie przeprowadzono stratyfikacji populacji randomizowanej ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych. Stratyfikacja populacji badanej na warstwy ma na celu zachowanie równowagi rozłożenia danego czynnika i wyeliminowanie jego działania zakłócającego wyniki badania. Brak stratyfikacji ze względu na przerzuty trzewne zwiększa zatem ryzyko wystąpienia przypadkowych różnic w rozkładzie charakterystyk wyjściowych w porównywanych ramionach leczenia w analizowanych podgrupach pod względem wspomnianych przerzutów.
- Należy zaznaczyć, że w analizie w podgrupach dla oceny PFS nie wykazano istotnej interakcji w przypadku poszczególnych charakterystyk wyjściowych, w tym również dla umiejscowienia przerzutów (w narządach trzewnych lub poza nimi) - nie wykazano więc, by wynik HR dla PFS w całej populacji różnił się od wyniku w tych podgrupach, czyli również nie różnił się statystycznie od wyniku w podgrupie chorych z brakiem przerzutów trzewnych. Brak istotnego wyniku w podgrupie z przerzutami poza narządy trzewne nie oznacza więc braku rzeczywistej korzyści w takiej podgrupie, być może jest ona słabsza niż w grupie z przerzutami trzewnymi, ale wyniki przeprowadzonej analizy tylko sugerują taką możliwość a nie pozwalają jej definitywnie stwierdzić.

### 1.8.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Perjeta® w leczeniu pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario)*;

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące pertuzumabu odnaleziono na stronach *SMC, AWMSG, NICE, IQWiG, HAS, Ontario, PBAC* oraz *PTAC* – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 13. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla pertuzumabu.*

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi/Uzasadnienia
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2013	+	bd.	bd.	lek jest refundowany do stosowania w leczeniu szpitalnym
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2013	bd.	+/-	bd.	eksperti agencji stwierdzili, iż „istnieją przesłanki, co do korzyści płynących ze stosowania terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, z przerzutami trzewnymi”
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2013, 2014	bd.	bd.	-	eksperti agencji uznali przedstawione analizy ekonomiczne za niewystarczające a stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów za nieakceptowalny
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2013	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2014	bd.	bd.	bd.	brak opublikowanej rekomendacji.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	b.d.	bd.	bd.	bd.	lek nie został poddany ocenie.
Kanada	<i>Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario)</i>	2013	+	bd.	bd.	lek jest refundowany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjną wznową miejscową lub przerzutowym rakiem piersi, którzy spełniają określone kryteria (szczegółowy opis zamieszczono poniżej)

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi/Uzasadnienia
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2014	+	bd.	bd.	refundowany jest jeden kurs terapii pertuzumabem w okresie życia pacjenta
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2014	+	bd.	bd.	stosowanie pertuzumabu jest rekomendowane w I linii leczenia pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi

Francuska agencja *Haute Autorité de Santé* ocenia korzyści wynikające ze stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jako znaczne i rekomenduje jego stosowanie w leczeniu szpitalnym (*HAS 2013*).

Odnaleziono także raport niemieckiej agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, w którym oceniano skuteczność terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem w porównaniu z terapią dwulekową trastuzumabem oraz docetakselem. Stwierdzono, że istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, z przerzutami trzewnymi (*IQWiG 2013*).

Eksperti agencji *Scottish Medicines Consortium* wydali w 2013 roku negatywną rekomendację dotyczącą stosowania pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w I linii leczenia pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim przerzutującym lub z nieoperacyjną wznową miejscową ze względu na zbyt wysoki koszt terapii w porównaniu do korzyści zdrowotnych wynikających z jej stosowania (*SMC 2013*). W 2014 roku pertuzumab, w tym wskazaniu, został poddany kolejnej ocenie przez SMC, jako lek stosowany w leczeniu paliatywnym, jednak ponownie nie wydano rekomendacji pozytywnej (*SMC 2014*).

Na stronach internetowych *All Wales Medicines Strategy Group* odnaleziono informację, że nie przeprowadzono oceny leku, ponieważ ocena ta wykracza poza zakres kompetencji agencji (*AWMSG 2013*).

Podobnie na stronach internetowych *National Institute for Health and Clinical Excellence* odnaleziono informację o przygotowaniach do wydania rekomendacji dotyczących terapii pertuzumabem (*NICE 2014*). W notatce prasowej z 6 sierpnia 2013 roku podkreślono, iż trwają konsultacje z organizacjami zrzeszającymi pacjentów oraz producentem leków. Eksperti agencji uważają, że przeprowadzone

badania kliniczne nie pozwalają na określenie czasu, o jaki może być wydłużone życie pacjentów z rakiem piersi po zastosowaniu pertuzumabu a ponadto terapia ta jest bardziej kosztowna niż refundowany obecnie sposób leczenia (*NICE 2013*).

Minister Zdrowia kanadyjskiej prowincji Ontario objął refundacją pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (Perjeta-Herceptin Combo Pack) i taksanem w ramach programu *Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program (Ontario 2013)*. Lek jest stosowany u pacjentów z nieoperacyjną wznową miejscową lub przerzutowym rakiem piersi, którzy:

- nie otrzymywali wcześniej leczenia anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej,
- o potwierdzonej badaniem immunohistochemicznym oraz metodą hybrydyzacji nadekspresji HER2,
- o ocenie 0 lub 1 w skali sprawności ECOG oraz frakcji wyrzutowej komory lewej  $\geq 50\%$ .

Jeśli w czasie terapii niezbędne jest przerwanie podawania taksanu (np. po 6-8 cyklach lub z powodu toksyczności) dalsze leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem jest refundowane pod warunkiem, iż nie zaobserwowano progresji choroby w czasie leczenia (*Cancer Care Ontario 2014*).

Eksperti australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* podczas spotkania w marcu 2014 roku podjęli decyzję o odroczeniu wydania rekomendacji dotyczącej pertuzumabu aż do momentu opracowania raportu na temat efektywności klinicznej oraz kosztowej terapii trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi, jako komparatora dla terapii anty-HER2 (*PBAC 2014*). Obecnie terapia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem jest objęta refundacją (w ramach efektywnego finansowania chemioterapii) w leczeniu pacjentów z przerzutującym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy nie byli wcześniej leczeni terapią anty-HER2 lub chemioterapią. Agencja w swojej opinii podkreśla wagę korzyści klinicznych płynących z zastosowania tej terapii wykazanych w badaniu *CLEOPATRA*. Refundowany jest jeden kurs terapii pertuzumabem w ciągu życia pacjenta (*PBAC 2014a*).

Z kolei eksperci nowozelandzkiej *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* rekomendują stosowanie pertuzumabu w I linii leczenia pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi (*PTAC 2014*).

Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie opisane wyżej rekomendacje ukazały się przed opublikowaniem ostatecznych wyników badania *CLEOPATRA* wykazujących znamienne wydłużenie przeżycia chorych w wyniku leczenia pertuzumabem.

Data ostatniego wyszukiwania: 11 czerwca 2015 roku.

## 1.9. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim wskazane jest stosowanie skojarzenia chemioterapii (schematów niezawierających antracyklin) lub hormonoterapii z leczeniem anti-HER2: pertuzumabu, trastuzumabu, lapatynibu, trastuzumabu-emtanzyny czy bisfosonianów (PUO 2014). W warunkach polskich, w ramach obowiązującego programu lekowego refundacją ze środków budżetu państwa objęte są:

- trastuzumab w leczeniu adjuwantowym oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi;
- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu uogólnionego raka piersi (MZ 23/04/2015).

Według licznych wytycznych praktyki klinicznej w terapii przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego preferowane jest stosowanie skojarzenia pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (NCCN 2015, AGO 2015, ASCO 2014, BCBS 2014, ESO-ESMO 2014, AHS 2013) lub trastuzumabu z chemioterapią (BCBS 2014a, SEOM 2013, EUSOMA 2012, EUSOMA 2012a, CECOG 2009, NBCC 2007).

[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]

The table contains several rows of data, with most cells being completely blacked out. The structure appears to be a multi-column table with at least 4-5 columns. Some faint text is visible in the first row, possibly including a header or a date, but it is illegible due to redaction.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Opis komparatorów (wybranych na podstawie ilości sprzedanych opakowań) przedstawiono w załączniku (podrozdział 3.1. i 3.2. ).

## 1.10. Dobór punktów końcowych

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 4/01/2010), w analizie klinicznej oceniane są efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe. Rak piersi w stadiach nieoperacyjnego zaawansowania jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skracza przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Leczenie zastosowane na tym etapie choroby ma charakter paliatywny, a jego celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia (Jassem 2014). Z tego względu, jako główne punkty końcowe, należy przyjąć przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*).

Dodatkowo należy ocenić punkty końcowe opisujące obiektywną odpowiedź na zastosowane leczenie, takie jak np. odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, odpowiedź obiektywna czy progresja choroby, a także wystąpienie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Należy również uwzględnić jakość życia jako parametr istotny u chorych onkologicznych w stadium choroby zaawansowanej, poddawanych aktywnemu leczeniu.

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz zgonów związanych z leczeniem.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 4/01/2010).

## 1.11. Zakres analiz

### 1.11.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*), aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 4/01/2010*), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

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

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### 1.11.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Perjeta® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka piersi ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 4/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Perjeta® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 4/01/2010*).

### 1.11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Perjeta® w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pertuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Perjeta® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Perjeta®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 4/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni



horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 2. Piśmiennictwo

- AGO 2015** Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2014 v. 1.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2015/>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Ahn 2012** Ahn ER, Vogel ChL. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 131:371–383.
- AHS 2013** Alberta Health Service. Optimal Use of Taxanes in Metastatic Breast Cancer (MBC). September 2013.
- AOTMiT 09/12/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta® (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-DS-4351-8/2013. Data ukończenia: 09.12.2013 r.
- AOTMiT 178/2013** Rekomendacja nr 178/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 amp. a 14 ml, kod EAN: 5902768001006.
- AOTMiT 262/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowanego raka piersi.
- AOTMiT 4/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1\\_04012010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- ASCO 2014** Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group  
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/684>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Barron 2009** Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. Oncologist. 2009 Aug;14(8):760-8.
- BCBS 2014** BlueCross BlueShield Evidence Based Guideline. Pertuzumab for Treatment of Malignancies.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/pertuzumab.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- BCBS 2014a** BlueCross BlueShield Evidence Based Guideline. Trastuzumab.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/trastuzumab.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- BCBS 2014b** BlueCross BlueShield Evidence Based Guideline. Ado-Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-DM1) for Treatment of HER-2 Positive Malignancies.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/ado->

trastuzumab\_emptansine.pdf

Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.

- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(2):617-24.
- Cancer Center Ontario 2014** Cancer Centre Ontario New Drug Funding Program. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portalId=1377&pageId=11801>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- CECOG 2009** Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Coquyt V, Gnant M, Heinemann V, Jassem J, Köstler WJ, Krainer M, Menard S, Petit T, Petruzelka L, Possinger K, Schmid P, Stadtmauer E, Stockler M, Van Belle S, Vogel C, Wilcken N, Wiltshcke C, Zielinski CC, Zwierzina H. Third Consensus on Medical Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Annals of Oncology.* 2009; 20: 1771 – 1785.
- ChPL Camitotic 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Camitotic. Dostępne online pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/drugs/7727797>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- ChPL Herceptin 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- ChPL Perjeta® 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Dawood 2010** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):92-8.
- Dębska 2011** Dębska S. Leczenie systemowe chorych na raka piersi z nadekspresją HER2. Część I. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011; 9(4): 227-237.
- Dębski 2011** Dębski R. Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa terapii hormonalnej dla gruczołu piersiowego. *Przegląd Menopauzalny.* 2011;5:351-356.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- Ekiert 2011** Ekiert M. Chemioterapia uogólnionego raka piersi. Osteoliza i hiperkalcemia. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi.* Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;121-129.
- ESO-ESMO 2014** Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Paganì O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomssen C, van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014; 25(10): 1871-1888.
- EUSOMA 2012** Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric On-

cology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13: e148–60.

- EUSOMA 2012a** Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer, *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
- GLOBOCAN 2012** WHO. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=breast](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=breast)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Harbeck 2013** Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, Müller V, Fehm T, Marschner N, Gluz O, Schrader I, Heinrich G, Untch M, Jackisch Ch. HER2 Dimerization Inhibitor Pertuzumab – Mode of Action and Clinical Data in Breast Cancer. *Breast Care* 2013; 8:49–55.
- HAS 2013** Haute Autorité de Santé  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta\\_ct12851.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- IQWiG 2013** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.iqwig.de/download/A13-10\\_Pertuzumab\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Jassem 2014** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A et al. Rak piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Onkologia w praktyce klinicznej*, 2013; 212-263.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersi.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf)  
Aktualizacja dostępna online pod adresem:  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersi\\_internet2014.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi_internet2014.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- JBCS 2015** Mukai H, Aihra T, Yamamoto Y, Takahashi M, Toyama T, Sagara Y, Yamaguchi H, Akabane H, Tsurutani J, Hara F, Fujisawa T, Yamamoto N, Shozo O. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for systemic treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22:5–15.
- Jeleń 2011** Jeleń M. Diagnostyka patomorfologiczna i patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Kornafel J (red.). *Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie*. Warszawa, 2011;15-27.
- Komunikat NFZ 23/04/2015** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności centrali. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014) – korekta 2. 23 kwietnia 2015 r.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.



- KRN 2014** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne online pod adresem: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Krzemieniecki 2013** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2013; 2210-2214.
- Krzemieniecki 2014** Krzemieniecki K, Rak piersi. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna, 2014; 2211 – 2215.
- MAHTA 2013** Kalinowska A, Rusek M (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
- Marty 2005** Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/04/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.  
Dostępny online pod adresem :  
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=D0554CC3C8314B075D5FE8F71BA0F41D?year=2015&act=23>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.



- Nahta 2007** Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26: 3637-43.
- NBCC 2007** National Breast Cancer Centre. Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER2-positive breast cancer. March 2007.
- NBCC 2010** National Breast Cancer Centre. Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. July 2010.
- NCCN 2015** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2015.  
Dostępny online pod adresem: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.

- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/views-sought-on-draft-nice-guidance-that-says-breast-cancer-drug-is-not-value-for-money>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Breast cancer (HER2 positive, metastatic) - pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel) [ID523]  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG322>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Nienartowicz 2011** Nienartowicz E. Diagnostyka obrazowa raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;29-34.
- Nienartowicz 2011a** Nienartowicz E. Diagnostyka mammograficzna raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;35-41.
- Ontario 2013** Ministry of Health and Long Term Care. Ontario Public Drug Programs. Drug Submission Status. Perjeta-Herceptin Combo Pack.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/perjeta.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/perjeta.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Pauletti 2000** Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2neu alteration in human breast cancer : a direct comparison of fluorescent in-situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol 2000 ; 18 :3651–3664.
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Meeting Agenda. March 2014, PBAC Meeting.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab-psd-03-2014.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- PBAC 2014a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). NOVEMBER 2014 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS Dostępne online pod adresem:  
<http://cache-au.funnelback.com/search/cache.cgi?collection=fed-gov&doc=funnelback-web-crawl.warc&off=1464024195&len=16027&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-11%2Fpositive-recommendations.docx&profile=health>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Perjeta BIA 2015** Kaczor MP i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, czerwiec 2015 r.
- PTAC 2014** Pharmacology ad Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held 13 & 14 February 2014. Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2014-02.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r..
- PTO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Obecny Stan Zwalczania Nowotworów w Polsce. 16 maja 2014.  
Dostępne online pod adresem:  
[www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny\\_Stan.pdf](http://www.pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf)

Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015.

- PUO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.  
Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-  
terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha  
K. Tom I, 211 – 263.  
Aktualizacja dostępna online pod adresem:  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersii.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Reynolds 2014** Reynolds K, Sarangi S, Bardia A, Dizon DS. Precision medicine and personalized breast can-  
cer: combination pertuzumab therapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014;  
7:95–105.
- S3-Leitlinie  
2012** Kreienberg R, Albert U-T, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T.  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des  
Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 –  
0450L. Leitlinienprogramm Onkologie.
- SEOM 2013** Llombart Cussac A, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Símon A, Álvarez López I, Cortés Castán J.  
SEOM clinical guidelines for management of metastatic breast cancer 2013. *Clin Transl On-  
col.* 2013, 15: 1004 – 1010.
- Slamon 2001** Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody  
against HER-2 for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344; 783–792.
- SMC 2013** Scottish Medicine Consortium  
Dostępne online pod adresem: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/897\\_13\\_pertuzumab\\_Perjeta/pertuzumab\\_Perjeta](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/897_13_pertuzumab_Perjeta/pertuzumab_Perjeta)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- SMC 2014** Scottish Medicine Consortium  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/897\\_13\\_pertuzumab\\_Perjeta/pertuzumab\\_Perjeta\\_Resubmission](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/897_13_pertuzumab_Perjeta/pertuzumab_Perjeta_Resubmission)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- St Gallen 2013** Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J.  
Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen  
International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals  
of Oncology.* 2013; 42: 2206 – 2223.
- St Gallen 2015** Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B,  
Senn HJ. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen  
International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of  
Oncology Advance Access published May 4, 2015*  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.oncoconferences.ch/mm//mm001/Ann\\_Oncol-2015-Coates-annonc\\_mdv221.pdf](http://www.oncoconferences.ch/mm//mm001/Ann_Oncol-2015-Coates-annonc_mdv221.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2015 r.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M,  
Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J. Pertuzumab,  
Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Jour-  
nal of Medicine* 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513.
- Szewczyk 2011** Szewczyk K. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum  
Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;5-13.

- Tarkowski 2011** Tarkowski R. Czynniki prognostyczne u chorych na raka piersi. W: Kornafel J (red.). Rak Piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa, 2011;141-148.
- Tokajuk 2011** Tokajuk P, Czartoryska-Arłukowicz B, Wojtukiewicz MZ. Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 7(4): 159–176.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. **Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696**
- Wolff 2014** Wolff AC, Hammond MEH, Hicks GD, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: February 2014; 138(2): 241-256.



# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis komparatorów

#### 3.1.1. Herceptin (trastuzumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21 kwietnia 2015 r. (*ChPL Herceptin 2015*).

Tabela 15. Opis komparatora –Herceptin (trastuzumab) (*ChPL Herceptin 2015*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/00/145/001
		EU/1/00/145/002
		EU/1/00/145/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 21 kwietnia 2015 r
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Kod ATC	L01XC03	
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herceptin 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu. Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu;</li> <li>Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce; jedna fiolka zawiera 600 mg/5 ml trastuzumabu;</li> <li>Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań w urządzeniu do iniekcji; Jedno urządzenie do iniekcji zawiera 600 mg trastuzumabu w 5 ml.</li> </ul>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania mające na celu określenie częstości występowania nadekspresji HER2 w raku żołądka z wykorzystaniem badań immunohistoche-	

micznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz 7,1% do 42,6% w przypadku FISH. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, w których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

#### Mechanizm działania

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach *in vitro* jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). *In vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

#### Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2

*Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2 w raku piersi*

Produkt Herceptin należy podawać wyłącznie pacjentom z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2, oznaczoną za pomocą odpowiednio walidowanych testów. Nadekspresję HER2 należy diagnozować za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) – analizy utrwalonych produktów guza. Amplifikacja genu HER2 powinna być badana przy użyciu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) w tkance guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do leczenia produktem Herceptin kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana w skali stosowanej metody immunohistochemicznej (IHC) na 3+ lub dodatni wynik FISH lub CISH. W celu zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników, testy powinny być przeprowadzane w specjalistycznych laboratoriach zapewniających wiarygodność metod diagnostycznych. Zalecaną skalę oceny barwienia za pomocą metody IHC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi.

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza.	Negatywny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza.	Wątpliwy
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza.	Dodatni

Generalnie, wynik badania FISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby chromosomów 17 jest większy lub równy 2, a w przypadku gdy nie oznaczano liczby chromosomów 17, gdy w komórce nowotworowej występują

więcej niż 4 kopie genu HER2. Generalnie, wynik badania CISH jest określany jako dodatni w przypadku, gdy liczba kopii genu HER2 w ponad 50% komórek nowotworowych jest większa niż 5 kopii na jądro komórkowe. W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach odpowiednich zaaprobowanych zestawów testów. Należy również uwzględnić obowiązujące zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w oznaczaniu HER2. W przypadku stosowania innych metod oznaczania ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu, oznaczenia takie powinny być wykonywane tylko w laboratoriach zdolnych do zapewnienia odpowiedniej jakości oznaczeń. Oznaczenia takie muszą być wystarczająco precyzyjne i dokładne, aby wykazać nadekspresję HER2 i muszą umożliwiać rozróżnienie pomiędzy umiarkowaną (2+) a silną (3+) nadekspresją HER2.

**Immunogenność:** 903 pacjentów z rakiem piersi otrzymujących Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, miało wykonane oznaczenie przeciwciał. Przeciwciała przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta, który nie wykazywał objawów alergii.

**Dzieci i młodzież:** Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek złożenia wyników badań z produktem Herceptin we wszystkich podgrupach populacji pacjentów pediatrycznych w raku piersi i raku żołądka.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka trastuzumabu była badana u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, wczesnym stadium raka piersi i zaawansowanym rakiem żołądka. Nie wykonano formalnych badań nad interakcjami produktu Herceptin z innymi lekami.

#### **Rak piersi**

Krótkotrwały wlew dożylny trastuzumabu w dawkach 10, 50, 100, 250 i 500 mg raz na tydzień wykazywał u pacjentów farmakokinetykę nieliniową, przy której klirens zmniejszał się wraz ze wzrostem dawki.

**Okres półtrwania:** Okres połowicznej eliminacji wynosi od 28 do 38 dni, a okres całkowitej eliminacji leku z ustroju wynosi do 27 tygodni (190 dni lub 5 okresów połowicznej eliminacji).

**Farmakokinetyka w stanie stacjonarym:** Stężenie w stanie stacjonarym powinno być osiągnięte po około 27 tygodniach. W populacyjnych szacunkach własności farmakokinetycznych (dwa kompartmenty, zależne od modelu) badań fazy I, II i III u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami przewidywana mediana AUC w stanie stacjonarym po okresie ponad 3 tygodni wynosi trzy razy 578 mg•doba/l (1677 mg•doba/l) dla trzech dawek 2 mg/kg podawanych co tydzień i 1793 mg•doba/l dla dawkowania 6 mg/kg raz na 3 tygodnie. Oszacowane mediany stężeń maksymalnych wynosiły odpowiednio 104 mg/l i 189 mg/l, a stężeń minimalnych odpowiednio 64,9 mg/l i 47,3 mg/l.

U pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, którzy otrzymywali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg, a następnie co 3 tygodnie dawkę podtrzymującą 6 mg/kg przez jeden rok, średnia wartość  $C_{max}$  w stanie stacjonarym wynosiła 225 µg/ml, a średnia wartość  $C_{min}$  w 21. dniu 18 cyklu (ostatniego cyklu w rocznej terapii) wynosiła 68,9 µg/ml. Stężenia te były porównywalne do stężeń poprzednio opisywanych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami.

**Klirens (Cl):** Typowy klirens trastuzumabu (dla masy ciała 68 kg) wynosił 0,241 l/dobę. Oceniano wpływ różnych czynników (wiek, stężenie kreatyniny w surowicy krwi) na dystrybucję trastuzumabu. Dane sugerują, iż dystrybucja nie zmienia się w żadnej z tych grup pacjentów jakkolwiek celem tych badań, nie było wykazanie wpływu zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę.

**Objętość dystrybucji:** We wszystkich badaniach klinicznych objętość dystrybucji kompartmentu centralnego ( $V_c$ ) i obwodowego ( $V_p$ ) była zbliżona i wynosiła odpowiednio 3,02 l i 2,68 l u typowego pacjenta.

**Krążący złączony antygen:** U części pacjentów z rakiem piersi wykazującym nadekspresję receptora HER2 wykrywa się oznaczalne stężenia krążącej w surowicy krwi zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 (antygen złączony). Oznaczanie złączonego antygenu w próbkach surowicy krwi pacjentów przed leczeniem, wykazało u 64% (286/447) chorych wysokie stężenie złączonego antygenu sięgające 1880 ng/ml

## Wskazania

(mediana 11 ng/ml). U pacjentów z dużym stężeniem początkowym złączonego antygenu może wystąpić zmniejszenie stężenia trastuzumabu w surowicy krwi. Jakkolwiek podczas cotygodniowego dawkowania leku u większości chorych ze zwiększonym stężeniem złączonego antygenu w surowicy krwi, trastuzumab osiąga oczekiwane stężenia w surowicy krwi w 6 tygodniu leczenia i nie zaobserwowano żadnych znamiennych zależności pomiędzy stężeniem początkowym złączonego antygenu, a odpowiedzią kliniczną.

### Rak piersi

#### Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracyklinę i taksan, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia;
- w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana;
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

#### Wczesne stadium raka piersi

Produkt Herceptin jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
- po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy.

Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2.

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie produktem Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinno być podawane wyłącznie przez personel medyczny.

Przed podaniem produktu leczniczego należy sprawdzić etykiety, aby mieć pewność, że stosuje się prawidłową postać produktu (dożylną lub podskórną w stałej dawce), jaką zapisano. Postać dożylna produktu Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ją wyłącznie we wlewie dożylnym.

Zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie, w co 3-tygodniowym schemacie dawkowania (q3w), była oceniana w badaniu MO22982.

W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie Kadcyła (trastuzumab emtanzyna).

### Dawkowanie

## Dawkowanie i sposób podawania

**Rak piersi z przerzutami**

**Schemat trzytygodniowy:** Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.

**Schemat tygodniowy:** Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu Herceptin wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

**Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem:** W badaniach fundamentalnych (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia od podania pierwszej dawki produktu Herceptin (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin była dobrze tolerowana.

**Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:** W badaniu podstawowym (BO16216) produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu (dawkowanie patrz ChPL) anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).

**Wczesne stadium raka piersi**

**Schemat trzytygodniowy i tygodniowy:** W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. W schemacie tygodniowym (początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu.

**Okres leczenia**

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni produktem Herceptin przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. U chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż rok.

**Zmniejszenie dawki**

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin. Pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, powinni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej redukcji dawek lub opóźniania podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50 %, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie poprawi się lub dojdzie do jej dalszego zmniejszenia lub rozwinię się objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania produktu Herceptin, chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

**Dawki pominięte**

W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy zastosować ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg). Następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin (odpowiednio

## Przeciwwskazania

schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane (schemat tygodniowy: co tydzień; schemat trzytygodniowy: co trzy tygodnie) od tego czasu.

### Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u osób starszych, ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dystrybucję trastuzumabu.

**Dzieci i młodzież:** Stosowanie produktu leczniczego Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

### Sposób podawania

Dawka nasycająca produktu Herceptin powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów.

Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.

- Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa podawanego produktu powinna być czytelnie wpisana (lub zakreślona) w dokumentacji pacjenta. W celu zapewnienia zadowalającej wiarygodności wyników, oznaczenie HER2 musi zostać wykonane w specjalistycznym laboratorium. Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych, które dotyczą pacjentów poddawanych powtórnej terapii, po wcześniejszej terapii adjuwantowej produktem Herceptin.

### Zaburzenia czynności serca

#### Zalecenia ogólne

Pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Herceptin mają zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca (klasa II–IV wg klasyfikacji NYHA, ang. *New York Heart*) lub bezobjawowej dysfunkcji serca. Zaburzenia te stwierdzono u pacjentów, u których stosowano Herceptin w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń było umiarkowane lub duże i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta. Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, np. z nadciśnieniem tętniczym, udokumentowaną chorobą wieńcową, niewydolnością serca, LVEF < 55 %, chorych w starszym wieku.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani wstępnie do leczenia, a szczególnie pacjenci leczeni wcześniej antracyklinami i cyklofosfamidem (AC), powinni być poddani wstępnej ocenie wydolności serca z badaniem podmiotowym i fizykalnym, elektrokardiograficznym (EKG) i (lub) badaniem izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonansem magnetycznym. Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocenę kardiologiczną należy przeprowadzać wyjściowo, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. Przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

Ze względu na okres półtrwania trastuzumabu wynoszący około 28 – 38 dni trastuzumab może być obecny w krążeniu przez okres do 27 tygodni od zaprzestania jego podawania. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Herceptin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

wystąpienia zaburzeń czynności serca. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie do 27 tygodni po zakończeniu podawania produktu Herceptin. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca.

Powinno się przeprowadzić odpowiednią ocenę kardiologiczną u chorych, u których występują wątpliwości po wstępnej ocenie wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Monitorowanie może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. U pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Herceptin, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania. Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Herceptin u chorych, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniono w perspektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej o przynajmniej 10 punktów procentowych oraz wyniesie < 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie, lub wystąpi objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Herceptin, chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie obserwowani.

Jeżeli podczas leczenia produktem Herceptin rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne. U większości chorych, u których wystąpiła niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca w trakcie fundamentalnych badań klinicznych, zaburzenie to ustąpiło po stosowaniu standardowej terapii w niewydolności serca składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) i beta-adrenolityka.

Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin i kontynuowało leczenie i nie obserwowano dodatkowych zdarzeń sercowych.

#### **Rak piersi z przerzutami**

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w raku piersi z przerzutami. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami są również narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca w trakcie terapii produktem Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania produktu Herceptin i antracyklin.

#### **Wczesne stadium raka piersi**

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi badania oceniające czynność serca wykonane przed rozpoczęciem leczenia, powinny być powtarzane, co 3 miesiące w trakcie leczenia, a następnie, co 6 miesięcy od chwili przerwania leczenia aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się kontynuację badań kontrolnych, które należy powtarzać raz w roku aż do upływu 5 lat od podania ostatniej dawki produktu Herceptin lub dłużej, w przypadku stwierdzenia ciągłego spadku LVEF.

Pacjenci z przebyłym zawałem serca, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebytą lub obecną niewydolnością serca (NYHA klasa II – IV), LVEF < 55%, inną kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia, klinicznie istotną wadą zastawek serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (bez przypadków nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowanego farmakologicznie) lub z hemodynamicznie istotnym wysiękiem osierdziowym byli wykluczeni z udziału w fundamentalnych badaniach klinicznych z użyciem produktu leczniczego Herceptin, stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego niezaawansowanego raka piersi. Z tego powodu u tych chorych nie zaleca się terapii produktem Herceptin.

#### **Leczenie adjuwantowe**

Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w adjuwantowym leczeniu. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych incydentów sercowych w populacji, w której Herceptin był podawany



po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu do populacji otrzymującej schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy Herceptin był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych incydentów sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 rejestracyjnych badań, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych incydentów sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksanem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i Herceptin).

Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej chorych a raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), mała LVEF (< 55%) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitaksellem, zmniejszenie LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii produktem Herceptin ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin oraz u pacjentów z nadwagą (indeks masy ciała [BMI] > 25 kg/m<sup>2</sup>).

#### **Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe**

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego-adjuwantowego, produkt Herceptin powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin np. maksymalna dawka kumulacyjna: dokсорubicyny 180 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny 360 mg/m<sup>2</sup>. Jeżeli pacjentów poddano jednocześnie pełnemu leczeniu składającemu się z produktu Herceptin i antracykliny w małej dawce, stosowanych w ramach terapii neoadjuwantowej, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii po leczeniu operacyjnym. W pozostałych sytuacjach klinicznych decyzja o potrzebie użycia dodatkowej chemioterapii zależy od indywidualnych czynników.

Doświadczenie z jednoczesnej terapii trastuzumabem i antracykliną w małej dawce jest obecnie ograniczone do wyników 2 badań klinicznych. Produkt Herceptin podawano równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, składającą się z 3 lub 4 cykli chemioterapii zawierającej antracyklinę (skumulowana dawka dokсорubicyny wyniosła 180 mg/m<sup>2</sup>, a epirubicyny 300 mg/m<sup>2</sup>). Częstość występowania objawowej dysfunkcji serca była mała w ramionach badań, w których stosowano produkt Herceptin (do 1,7 % pacjentów). Doświadczenia kliniczne u chorych po 65 roku życia są ograniczone.

#### **Reakcje związane z wlewem (IRRs) i nadwrażliwość**

Raportowano ciężkie IRRs, związane z wlewem produktu Herceptin obejmujące duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmię nadkomorową, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy. Można stosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań. Większość tych działań niepożądanych występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a pacjent powinien być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów. W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol, albo leki antyhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji niepożądanych z powrotem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin.

Opisywano również początkową poprawę z następnym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Powikła-

## Wpływ na płodność, ciążę i laktację

nia kończące się zgonem występowały w okresie od kilku godzin, aż do jednego tygodnia następującego po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów związanych z wlewem i zaburzeniami oddechowymi występował u chorych po czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu produktu Herceptin. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

**Objawy ze strony układu oddechowego**

Po wprowadzeniu produktu Herceptin do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem produktu. Przypadki te czasem kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub aktualnie prowadzone inne terapie przeciwnowotworowe, o których wiadomo, że są z nią związane. Terapie te obejmują: stosowanie taksanów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. Te zdarzenia niepożądane mogą wystąpić jako część reakcji związanych z wlewem lub jako reakcje opóźnione. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też, tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin. Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

**Kobiety w wieku rozrodczym**

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia produktem Herceptin i co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu.

**Ciąża**

Badania postaci dożylnego produktu Herceptin dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach *Cynomolgus* podając im dawkę 25 razy większą od cotygodniowej dawki podtrzymującej u ludzi wynoszącej 2 mg/kg mc., nie zaobserwowano zmniejszenia się płodności, ani niekorzystnego działania na płód. Obserwowano transport łożyskowy trastuzumabu w ciągu wczesnego (dni od 20 do 50 dnia ciąży) i późnego (dni od 120 do 150 dnia ciąży) okresu rozwoju płodowego. Nie wiadomo, czy produkt Herceptin może oddziaływać na zdolności rozrodcze. Na podstawie badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć działanie u ludzi, dlatego też nie należy stosować produktu Herceptin podczas ciąży chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek płodu w związku z małowodziem, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobiety ciężarne należy poinformować o możliwości wystąpienia uszkodzenia płodu. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona produktem Herceptin, powinna być poddana kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

**Karmienie piersią**

Badania postaci dożylnego produktu Herceptin, przeprowadzone u karmiących małą *Cynomolgus* z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg, wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem. Obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małą, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, to nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Herceptin, jak też przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

**Płodność**

Nie ma danych dotyczących wpływu trastuzumabu na płodność.

**Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań nad interakcjami leków. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z lekami równocześnie stosowanymi w badaniach klinicznych na podstawie wyników farmakokinetycznej analizy populacyjnej (HO407g, HO551g, HO649g, and HO648g).

**Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych**

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 i M77004 u kobiet z przerzutowym rakiem piersi (MBC) HER2-dodatnim sugerują, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (i ich główne metabolity 6- $\alpha$  hydroksy paklitaksel POH i doksorubicynol DOL) nie zmienia się w obecności trastuzumabu (8 mg/kg lub 4 mg/kg *iv.* dawka nasycająca, a następnie odpowiednio dawki 6 mg/kg *iv.* co 3 tygodnie lub 2 mg/kg *iv.* co tydzień).

Jednakże, trastuzumab może podnosić całkowitą ekspozycję na jeden metabolit doksorubicyny (7- deoksy-1,3-dihydro doksorubicynon D7D). Bioaktywność D7D i kliniczne znaczenie wpływu podniesienia poziomu tego metabolitu jest niejasne. Dane z badania JP16003, jednoramiennego badania trastuzumabu (4 mg/kg dawka nasycająca *iv.* i 2 mg/kg *iv.* raz w tygodniu) i docetakselu (60 mg/m<sup>2</sup> *iv.*) u japońskich kobiet z MBC HER2-dodatnim, sugerują, że jednoczesne stosowanie trastuzumabu nie ma wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA) prowadzonym u japońskich mężczyzn i kobiet jako pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi z trastuzumabem lub bez trastuzumabu. Wyniki tego małego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie była zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z trastuzumabem. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z trastuzumabem. Dane sugerują również, że farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z trastuzumabem.

**Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu**

Przez porównanie symulowanych stężeń trastuzumabu po stosowanym trastuzumabie w monoterapii (4 mg/kg dawka nasycająca /2 mg/kg raz w tygodniu *iv.*) i obserwowanych stężeniach w surowicy krwi u japońskich kobiet z HER2-dodatnim MBC (badanie JP16003) nie znaleziono dowodów na występowanie efektu farmakokinetycznego jednoczesnego podawania docetakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Porównanie wyników farmakokinetycznych z dwóch badań II fazy (BO15935 i M77004) i jednego badania fazy III (H0648g), w których pacjentów leczono jednocześnie produktem Herceptin z paklitakselem i z dwóch badań II fazy, w których produkt Herceptin był podawany w monoterapii (W016229 i MO 16982), u kobiet z MBC HER2-dodatnim wskazuje, że poszczególne i średnie stężenia minimalne Herceptin w surowicy są zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań, ale nie było wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Jednoczesne stosowanie anastrozolu nie wpływa na farmakokinetykę trastuzumabu.

**Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Herceptin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednakże pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

**Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

**Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. Roztwór produktu Herceptin w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do pojedynczego użycia o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiołki.

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu Herceptin. Nadmierne spienienie podczas rozcieńczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu Herceptin z fiołki.

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

**Instrukcja przygotowywania roztworu:**

1. Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić 7,2 ml wody do iniekcji do fiolki zawierającej liofilizat produktu Herceptin, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.
2. W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiolką. NIE WSTRZĄSAĆ!

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Rozpuszczony Herceptin jest roztworem o kolorze bezbarwnym do białozółtego i nie powinien zawierać widocznych cząstek.

**Ustalenie właściwej objętości roztworu**

- odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następująca:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka} \left( 4 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ dla nasycającej lub } 2 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ dla podtrzymującej} \right)}{21 \left( \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \text{ stężenie przygotowanego roztworu} \right)}$$

- dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu na kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu na kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka} \left( 8 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ dla nasycającej lub } 6 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ dla podtrzymującej} \right)}{21 \left( \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \text{ stężenie przygotowanego roztworu} \right)}$$

Właściwa ilość przygotowanego roztworu powinna być pobrana z fiolki i dodana do 250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę. W celu wymieszania roztworu opakowanie powinno być delikatnie odwracane, tak aby uniknąć spienienia. Raz przygotowany roztwór do infuzji powinien być podany bezzwłocznie. Jeśli lek został rozcieńczony w warunkach aseptyki, to może być przechowywany przez 24 godziny (nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C).

Przed parenteralnym podaniem produktów leczniczych należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Herceptin jest przeznaczony do jednorazowego użytku, ponieważ nie zawiera konserwantów. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie obserwowano niezgodności między produktem Herceptin, a chlorkiem poliwinylu, polietylenem czy polipropylenem używanych w pojemnikach do wlewów.

### 3.1.1.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Herceptin (proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka 15 ml), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jest refundowany w warunkach polskich (MZ 23/04/2015).

### 3.1.2. Camitotic (docetaksel)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 maja 2015 roku (*ChPL Camitotic 2015*).

Tabela 17. Opis komparatora – Camitotic (docetaksel) (*ChPL Camitotic 2015*).

<b>Zagadnienia rejestracyjne</b>	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78 , 220 Hafnarfjörður, Islandia.
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	17400
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27.05.2015 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b>	Lek przeciwnowotworowy.	
<b>Kod ATC</b>	L01CD 02.	
<b>Dostępne preparaty</b>	<p>Każda fiołka z pojedynczą dawką zawiera 20 mg/ml docetakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• każda fiołka o pojemności 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg docetakselu;</li> <li>• każda fiołka o pojemności 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 80 mg docetakselu;</li> <li>• każda fiołka o pojemności 7 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 140 mg docetakselu.</li> </ul> <p>Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol absolutny 400 mg/ml.</p>	
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i>, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie</p>	

mitozy i interfazy.

#### **Rezultat działania farmakodynamicznego**

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania i produkt leczniczy ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### **Wchłanianie**

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m<sup>2</sup> pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

##### **Dystrybucja**

Po podaniu dawki 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7  $\mu$ g/ml, a wartość AUC - 4,6 h. $\mu$ g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m<sup>2</sup> pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

##### **Eliminacja**

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem <sup>14</sup>C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butylovych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów, jednego głównego i trzech innych oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

##### **Specjalne grupy pacjentów**

###### **Wiek i płeć**

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

###### **Zaburzenia czynności wątroby**

U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT  $\geq$  1,5-krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa  $\geq$  2,5-krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27%.

###### **Zatrzymanie płynów**

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

**Leczenie skojarzone*****Doksorubicyna***

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

***Kapecytabina***

Badanie I fazy, w którym oceniano wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu i wpływ docetakselu na farmakokinetykę kapecytabiny, nie wykazało wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu ( $C_{max}$  i AUC) oraz wpływu docetakselu na farmakokinetykę istotnego metabolitu kapecytabiny 5'-DFUR.

***Cisplatyna***

Klirens docetakselu w leczeniu skojarzonym z cisplatyną był podobny do obserwowanego w monoterapii. Profil farmakokinetyczny cisplatyny podawanej zaraz po wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

***Cisplatyna i 5-fluorouracyl***

Podczas jednoczesnego podawania docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu w grupie 12 pacjentów z guzami litymi nie stwierdzono zmiany właściwości farmakokinetycznych poszczególnych produktów leczniczych.

***Prednizon i deksametazon***

U 42 pacjentów badano wpływ prednizonu na farmakokinetykę docetakselu podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem.

***Prednizon***

Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

***Rak piersi***

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych;
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Produkt leczniczy Camitotic w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie chemioterapeutyczne powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Produkt leczniczy Camitotic w skojarzeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Produkt leczniczy Camitotic w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanego leczenia cytostatycznego. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

***Niedrobnokomórkowy rak płuc***

**Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Camitotic jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Produkt leczniczy Camitotic w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

**Rak gruczołu krokowego**

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z niezależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

**Gruczołakorak żołądka**

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

**Rak głowy i szyi**

Produkt leczniczy Camitotic w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

**Zalecane dawkowanie:**

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi w przypadku, gdy nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg na dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając jeden dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

**Rak piersi**

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz charakterystyka produktu leczniczego dla trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po posiłku) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny



w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz charakterystyka produktu leczniczego dla kapecytabiny.

#### **Niedrobnokomórkowy rak płuc**

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.

#### **Rak gruczołu krokowego**

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę.

#### **Gruczolakorak żołądka**

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i podaje się go w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. jako wlew trwający od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1 dobie), a następnie w kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc., w postaci ciągłego wlewu trwającego 24 godziny przez 5 dni, rozpoczynając podawanie pierwszej dawki po zakończeniu wlewu cisplatyny.

Leczenie jest powtarzane co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

#### **Rak głowy i szyi**

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne, jako premedykację oraz konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323).  
Zalecana dawka docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. W pierwszej dobie cyklu terapii, następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324).  
W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nienadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia chirurgicznego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin, a następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię  
Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

#### **Dostosowanie dawki w trakcie leczenia**

##### **Ogólne**

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i (lub)

z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

**Leczenie uzupełniające w raku piersi**

U pacjentów otrzymujących docetaksel, doksorubicynę i cyklofosamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF.

U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. we wszystkich kolejnych cyklach. U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

**W skojarzeniu z cisplatyną**

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm<sup>3</sup> lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m<sup>2</sup> pc. Dostosowanie dawki cisplatyny, patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

**W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną**

- Modyfikacja dawki kapecytabiny, patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności utrzymujący się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności podczas któregośkolwiek cyklu leczenia należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m<sup>2</sup> pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

**Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem**

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m<sup>2</sup> pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1 500 komórek/mm<sup>3</sup> i płytek do > 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

*Tabela 18. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU.*

Objawy toksyczności	Dostosowanie dawki
---------------------	--------------------

Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu, patrz charakterystyki tych produktów leczniczych.

W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 – 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej (AIAT i (lub) AspAT) w surowicy krwi powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc.. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane.

W pilotażowym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > wartości 1 x GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Ten produkt leczniczy zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby.

##### **Dzieci i młodzież**

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Camitotic w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego Camitotic u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.

## Przeciwwskazania

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów  $< 1\,500$  komórek/ $\text{mm}^3$  oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc premedykacja składająca się z kortykosteroidów, o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg na dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni, zaczynając od 1. dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykacją stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewnym docetakselem.

**Układ krwiotwórczy**

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1\,500$  komórek/ $\text{mm}^3$ .

W przypadku ciężkiej neutropenii ( $< 500$  komórek/ $\text{mm}^3$  przez siedem dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

**Reakcje nadwrażliwości**

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, dlatego też lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu, takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak: niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

**Reakcje skórne**

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem.

#### **Zatrzymanie płynów**

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, takie jak: wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

#### **Zaburzenia układu oddechowego**

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą prowadzić do zgonu. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

#### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT i lub) AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak: zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) > 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu; nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

#### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

#### **Układ nerwowy**

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku. Ponieważ produkt leczniczy Camitotic zawiera etanol (400 mg etanolu na 1 ml koncentratu), należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i inne działania.

#### **Kardiotoksyczność**

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny

(doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Miała ona umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu.

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

#### **Zaburzenia oka**

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

#### **Inne**

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, oraz dodatkowo mężczyźni przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem).

#### **Etanol**

Lek Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką. Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych produktów leczniczych. Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może zaburzać zdolność do kierowania pojazdami i obsługi maszyn.

#### **Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi**

##### **Neutropenia powikłana**

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

##### **Reakcje żołądkowo-jelitowe**

Wczesne objawy, takie jak: ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej i dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

##### **Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. Congestive heart failure)**

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia.

##### **Białaczka**

W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

##### **Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+**

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem

TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat.

W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o  $\geq 10\%$  większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła  $\geq 10\%$  wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w podeszłym wieku leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Dla docetakselu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano dużą ilość zgłoszeń opóźnionych działań niepożądanych w miejscu podania. Chociaż w chwili obecnej mechanizm tych reakcji nie jest znany, obserwowano, że występują one blisko miejsca infuzji kilka dni po podaniu ostatniego cyklu docetakselu i mają wygląd podobny do poparzenia. W niektórych przypadkach zgłaszano hiperpigmentację pęcherzyków i żył. Odnotowano brak związku z liczbą cykli docetakselu i nie zawsze działanie to powtarzało się przy ponownej ekspozycji na docetaksel. W większości przypadków u pacjentów zmiany cofały się lub cofnęły w okresie zgłaszania.

#### **Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę.

#### **Karmienie piersią**

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy jest wydzielany z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

#### **Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Podczas leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

#### **Płodność**

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn. Dlatego zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia, oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak: cyklosporyna, ketokonazol i erytromycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy nimi.

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, może zwiększyć się częstość występowania działań niepożądanych docetakselu w związku ze zmniejszonym metabolizmem. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny i worykonazolu), uzasadniona jest ścisła obserwacja kliniczna oraz może być wymagane dostosowanie dawki docetakselu podczas równoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP3A4. W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym z udziałem 7 pacjentów, jednoczesne podawanie docetakselu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 powodowało znaczące zmniejszenie klirensu docetakselu o 49%.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Docetaksel silnie wiąże się z białkami (powyżej 95%). Brak udokumentowanych badań dotyczących interakcji docetakselu z innymi lekami w warunkach *in vivo*, jakkolwiek interakcje takie są możliwe. Badania *in vitro* wykazały, że interakcje z preparatami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Także deksametazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatiną. Klirens karboplatyny był około 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

Produkt leczniczy Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. W wyższych dawkach (7,5 ml koncentratu (150 mg) zawiera 3 g etanolu) ilość alkoholu może wpływać na działanie innych leków.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Camitotic zawiera 400 mg etanolu na 1 ml koncentratu. W wyższych dawkach (7,5 ml koncentratu (150 mg) zawiera 3 g etanolu) ilość alkoholu może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

#### Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Camitotic jest lekiem przeciwnowotworowym i podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych substancji, podczas przygotowywania i rozcieńczania roztworów produktu leczniczego Camitotic należy zachować szczególną ostrożność. Produkty cytotoksyczne powinny być przygotowywane do podania tylko przez personel, który został przeszkolony w bezpiecznym obsłudze takich produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem pracy należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi produktów cytotoksycznych. Zaleca się używanie rękawiczek. W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu ze skórą koncentratu produktu leczniczego Camitotic lub roztworu do infuzji, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu leku Camitotic lub roztworu do



infuzji z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

#### **Przygotowanie roztworu do infuzji**

W celu uzyskania dawki leku wymaganej dla indywidualnego pacjenta, może być konieczna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego Camitotic 20 mg/ml, koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji. Na podstawie dawki w mg obliczonej dla pacjenta, zachowując warunki aseptyki, przy użyciu strzykawki zaopatrzonej w igłę, pobrać z odpowiedniej liczby fiolek objętość odpowiadającą 20 mg/ml docetakselu. Na przykład, dawka 140 mg docetakselu wymaga 7 ml produktu leczniczego Camitotic 20 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

W przypadku dawek poniżej 192 mg docetakselu, odpowiednią objętość produktu leczniczego Camitotic 20 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć do woreczka o pojemności 250 ml lub butelki z płynem infuzyjnym zawierających 250 ml albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. Dla dawek przekraczających 192 mg docetakselu należy stosować większą niż 250 ml objętość płynu infuzyjnego tak, aby stężenie docetakselu nie było większe niż 0,74 mg/ml.

Worek lub butelkę z płynem infuzyjnym należy mieszać ręcznie ruchem obrotowym.

Rozcieńczony roztwór powinien zostać zużyty w ciągu 8 godzin i w jednogodzinnym wlewie dożylnym, z zachowaniem zasad aseptyki, w temperaturze pokojowej i w normalnych warunkach oświetlenia.

#### **Podanie**

Podobnie jak wszystkie produkty przeznaczone do podawania pozajelitowego, ten produkt leczniczy należy przed zastosowaniem obejrzeć i roztwór z widocznym osadem należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

### **3.1.2.1. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Obecnie produkt leczniczy Camitotic (20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jest refundowany w warunkach polskich (MZ 23/04/2015).

### 3.2. Status refundacyjny komparatorów produktu leczniczego Perjeta® refundowanych w warunkach polskich

Tabela 19. Refundowane komparatory produktu leczniczego Perjeta® dostępne w Polsce (MZ 23/04/2015).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	C.19.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	1 474,29	1 548,00	1 548,00	C.19.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	C.19.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	972,00	1 020,60	1 020,60	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	1 047,60	1 099,98	1 099,98	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	295,92	310,72	310,72	C.19.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml, 1 fiolka po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	864,00	907,20	907,20	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml, 1 fiolka po 6ml	1013.0, Docetaxelum	1 296,00	1 360,80	1 360,80	C.19.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml, 1 fiolka po 8ml	1013.0, Docetaxelum	1 728,00	1 814,40	1 814,40	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml, 1 fiolka po 9 ml	1013.0, Docetaxelum	1 944,00	2 041,20	2 041,20	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	453,60	476,28	476,28	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C.19.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	C.19.	bezpłatne	0 zł
<i>Trastuzumabum</i>	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	2 678,40	2 812,32	2 812,32	B.9.; B.58.	bezpłatne	0 zł

B.9., B.58., C.5., C.19. – oznaczenia numerów załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 23/04/2015).

### 3.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

### 3.4. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi (Szewczyk 2011). .....	16
Tabela 2. Podtypy immunohistochemiczne raka piersi (Jassem 2014 wg zaleceń konferencji St Gallen 2013 i St Gallen 2015). .....	18
Tabela 3. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi (Wolff 2014). .....	19
Tabela 4. Ocena amplifikacji genu HER2 wg wytycznych ASCO/CAP (Wolff 2014). .....	20
Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi (Jassem 2014). .....	20
Tabela 6. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi (Krzemieniecki 2013). .....	22
Tabela 7. Schematy chemioterapii stosowane w uogólnionym raku piersi (Jassem 2014). .....	24
Tabela 8. Program lekowy: leczenie raka piersi (ICD – 10: C50) (MZ 23/04/2015). .....	31
Tabela 9. Uzgodniony program lekowy „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50).....	35
Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Perjeta® (pertuzumab) (ChPL Perjeta® 2015). .....	41
Tabela 11. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. ....	58
Tabela 12. Rekomendacje AOTMiT. ....	62
Tabela 13. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla pertuzumabu. ....	65
Tabela 14. Ocena kryteriów określonych w Art. 12 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ Decyzja nr RODN13072539/11/14, MZ Decyzja nr RN13072539/05/14). ....	70
Tabela 15. Opis komparatora –Herceptin (trastuzumab) (ChPL Herceptin 2015). ....	87
Tabela 16. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi. ....	88
Tabela 17. Opis komparatora – Camitotic (docetaksel) (ChPL Camitotic 2015). ....	98
Tabela 18. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatiną i 5-FU. ....	103
Tabela 19. Refundowane komparatory produktu leczniczego Perjeta® dostępne w Polsce (MZ 23/04/2015). ....	111

### 3.5. Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi wśród kobiet w Polsce w latach 1999-2012 (KRN 2014). .....	15
Wykres 2. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi (PUO 2014). .....	49

### 3.6. Spis ilustracji



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo uzyskania przeżycia całkowitego (Dawood 2010). ..... 26